

UNIVERSITE DE LYON

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1959 — N° 217

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE NIEMANN-PICK

THÈSE

présentée

à la FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Décembre 1959

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Monique SITE-ROUX

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Interne des Hôpitaux de Lyon*

Née le 13 Janvier 1935

à Lyon (3^e)



LYON

IMPRIMERIES REUNIES
33-35, Rue Rachais, 33-35

1959

**CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC
DE LA MALADIE
DE NIEMANN - PICK**

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE : Doyen honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT : Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie.
CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS (détaché à Bey- routh)	Physique biologique, radiologie, physiothérapie.
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
SEDALLIAN	Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale.
DELORE	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale.
ENSELME	Chimie biologie et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale.
GUILLEMINET	Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile.
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
DUCLOS	Clinique stomatologique.
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge.
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologique.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique dermatologique et syphiligraphique.
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
CREYSSEL Jean	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Cancérologie.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
X	Histologie.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BERGER Physique nucléaire appliquée à la médecine.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. BANSSILLON	Obstétrique.
ROMAN	Parasitologie.
BERTOYE	Bactériologie.
CIER J.-François	Physiologie.
CHATONNET	Physiologie.
DORCHE	Pharmacie galénique et matière médicale.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

PERRÔT Louis	Chimie organique et toxicologie.
FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique.
CIER André	Pharmacie et pharmacologie.
CREYSEL Roger	Chimie biologique et médicale.
DUROUX Emile	Anatomie.
BRETTE René	Thérapeutique.
DUMONT Louis-Prosper	Histologie.
THIVOLET Jean	Hygiène.
GARIN Jean-Paul	Parasitologie.
MORET Robert	Physique.
ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie.

AGREGES EN EXERCICE

LECUIRE	Chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie.
GONIN André	—	Cardiologie.
MATHIEU Jacques	—	Obstétrique.
MARION Joseph	—	Orthopédie.
PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique médicale.
VIGNON Georges	—	Pathologie médicale.
REVOL Louis	—	Pathologie médicale.
JAUBERT de BEAUJEU	—	Pathologie chirurgicale.
TRAEGER Jules	—	Médecine générale.
GUILLEMEN Georges	—	Pathologie chirurgicale.
PAPILLON Jean	—	Electro-radiologie.
BURTHIAULT René	—	Obstétrique.
FRANÇOIS René	—	Pédiatrie, Puériculture.
GUINET Paul	—	Médecine générale.
SAUTOT Jean	—	Pathologie chirurgicale.
MARION Pierre	—	Chirurgie générale.
MICHAUD Pierre	—	Chirurgie générale.
MONNET Paul	—	Maladies infectieuses.
GIGNOUX Marcel	—	O.R.L.
FREIDEL Charles	—	Stomatologie.
PIAUCHU Marcel	—	Médecine générale.
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie médicale.
COLIN Marcel	—	Médecine légale.
GUYOTAT Jean	—	Neurologie.
DUMONT Martial	—	Obstétrique.
DURAND Louis-Noël	—	Urologie.
FRANCILLON Jacques	—	Chirurgie générale.
DESPIERRES Charles	—	Médecine générale.
MOURGUES Georges (de) ..	—	Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène	—	Chirurgie générale.
COLOMB Daniel	—	Dermatologie.
TOLOT François	—	Médecine du travail.
SCHOTT Bernard	—	Neurologie Psychiatrie.
BONAMOUR Georges	—	Ophtalmologie.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Professeur BERNHEIM, Président ; Docteurs JEUNE, PLAUCHU, BERTOYE, Assesseurs.

UNIVERSITE DE LYON

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1959 — N° 217

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE NIEMANN-PICK

THÈSE

présentée

à la FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Décembre 1959

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Monique SITE-ROUX

*Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Interne des Hôpitaux de Lyon*

Née le 13 Janvier 1935

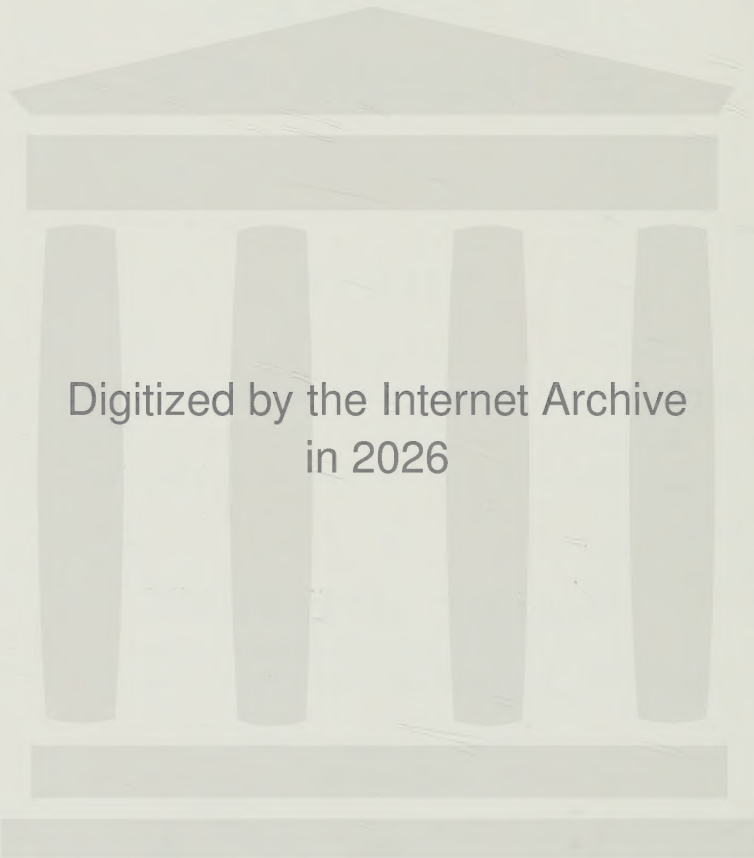
à Lyon (3^e)



LYON

IMPRIMERIES REUNIES
33-35, Rue Rachais, 33-35

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MARI

avec tout mon amour, confiant dans l'enthousiasme opiniâtre qui l'anime.

A NOTRE PETIT PIERRE

A MES PARENTS

qui ont su, dans un foyer ouvert, nous faire une jeunesse heureuse. Que cette thèse, à la fin d'études qu'ils ont comprises et encouragées, soit le témoignage de ma profonde affection.

A MA GRAND-MERE

Elle a toujours su nous comprendre et nous aider, qu'elle en soit très affectueusement remerciée.

A MICHELLE

qui a ma très fraternelle amitié.

A MA BELLE-MERE

A NOTRE PRESIDENT, MONSIEUR LE PRO-
FESSEUR BERNHEIM

Bien que nous n'ayons pas eu l'honneur d'être son élève, il nous a accueillie avec une grande bonté lorsque nous lui avons présenté ce modeste travail. C'est pour nous un très grand honneur qu'il ait accepté de présider le jury de cette thèse. Nous l'en remercions très respectueusement.

A NOS MAITRES ET JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. JEUNE

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et confié ce travail. Nous souhaitons de tout cœur ne pas l'avoir trop déçu par nos tâtonnements et nos difficultés.

Qu'il sache combien nous admirons la clarté de son esprit, son intelligence prompte à assimiler toutes choses, mais aussi ses qualités humaines, son amabilité et sa courtoisie, jamais en défaut.

Nous devons beaucoup à son enseignement. Qu'il en soit ici très respectueusement remercié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

Nous garderons un souvenir inoubliable du semestre passé dans son service. Au cours de ses visites qui ne paraissent jamais trop longues, nous avons appris une médecine qu'il a l'art de rendre vivante. Derrière son parler souvent rude, il cache une grande bonté d'âme qui sait s'intéresser à tous.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger cette thèse et l'assurons de notre dévouement ainsi que de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE

Il a été notre premier maître dans les hôpitaux. Son humeur toujours égale, son bon sens prudent en font un médecin aimé des enfants et de ses élèves.

Nous le remercions respectueusement d'avoir accepté de juger cette thèse.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL A. CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Il a guidé nos premiers pas dans la médecine en nous accueillant, jeune étudiante de P.C.B., dans son service. La sympathie et la confiance qu'il nous a toujours témoignées ont été pour nous un puissant stimulant au cours de nos études. Nous l'en remercions respectueusement et l'assurons de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. GERMAIN

Il nous a guidée pas à pas dans ce travail. Malgré ses nombreuses activités, chaque fois que nous avons frappé à sa porte, il nous a accueillie avec le sourire et une disponibilité d'esprit dont nous lui sommes infiniment reconnaissante. Nous sommes heureuse de l'en remercier ici publiquement.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL GIRAUD

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A LA MEMOIRE DE ROBERT PATET

qui fut notre premier conférencier d'Externat

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET
D'INTERNAT :

MESSIEURS LES DOCTEURS C.R. MICHEL,
R. ALEX, G. AIMARD, M. DAUDET,
F. CHAMOUTON

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Externat provisoire :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BRETTE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. MARION

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. PERRIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR POLLOSSON
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUICHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. JEUNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROCHET
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DARGENT et
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. PAPILLON

A MES CAMARADES FEMININES DE L'ECOLE
DE SANTE MILITAIRE

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

et en particulier les Docteurs P. FOURNIER,
M. STERLIN, M. GOINEAU, C. LOUISOT,
N. POZET

INTRODUCTION

HISTORIQUE

Actuellement définie comme une dyslipidoïdose à phosphatides avec accumulation tissulaire de sphingomyéline, la maladie de Niemann-Pick (N.P.) s'est individualisée progressivement parmi les autres lipidoses depuis que Niemann, le premier, en 1914, observa chez une fillette morte à 18 mois, des cellules vacuolées qu'il considéra comme similaires mais non identiques à celles observées dans la maladie de Gaucher.

PICK, en 1922-1928, fait une étude anatomique et histologique complète de ce qui deviendra dès lors la maladie de N.P. en décrivant le premier, avec précision, la cellule spumeuse caractéristique de l'affection dont l'observation sur une lame permet de faire le diagnostic anatomique de la maladie.

Les travaux de BLOOM marquent, en 1927, le début de l'étape biochimique dans l'identification de la maladie de N.P. avec la mise en évidence de l'augmentation du taux des lipides sériques. Ce n'est qu'à mesure que se sont précisées nos connaissances sur la nature et la biochimie des différents constituants des lipides sanguins que DIENST a pu identifier peu à peu les phosphatides comme responsables principalement du trouble métabolique et c'est parmi ceux-ci que KLENK, TROPP-ECKARDT, en 1934, isolent un diamino-phosphatide, la sphingomyéline, comme constituant essentiel. Ces auteurs l'ont trouvée dans la rate à raison de 18 à 25 % (taux normal : jusqu'à 2,5 %) et dans le foie à raison de 18 à 23 % (taux normal : jusqu'à 4,9 %).

C'est en effet le trouble métabolique en cause et l'ignorance où nous sommes de son mécanisme qui fait tout l'intérêt de la maladie de N.P. Car sa fréquence est minime, le nombre de malades atteint dépasse à peine la centaine.

VIDEBAEK, dans une revue générale en 1949, en compte 72 cas. Plus récemment, CROCKER et FARBER, aux Etats-Unis, en ont rapporté 18 cas personnels. La répartition des autres observations est assez sporadique : cinq cas italiens, quelques observations dans le Nord, une en Turquie, une au Japon, une en Australie.

En 1956, M. JEUNE publie la première observation lyonnaise en insistant déjà sur certains points qui permettent d'établir le diagnostic du vivant des petits malades.

Affection rare, la maladie de N.P. a été, jusqu'à présent, le plus souvent affirmée sur des données nécropsiques ou sur des résultats positifs des ponctions d'organes hématopoiétiques (moelle et rate en particulier).

Mais nous verrons que le diagnostic, souvent laborieux, a besoin d'être orienté et c'est pourquoi nous nous proposons d'insister sur la valeur sémeiologique des signes cliniques ou hématologiques susceptibles d'évoquer cette affection.

En effet, malgré la carence thérapeutique actuelle, il n'est pas sans intérêt de faire aussi précocement que possible le diagnostic ferme de cette affection et, d'autre part, les formes frustes sur l'existence desquelles PFANDLER a déjà insisté doivent bénéficier de ces éléments diagnostiques.

Enfin ceux-ci permettront peut-être d'envisager sous des aspects différents les rapports qui existent entre la maladie de N.P. et les affections voisines : maladie de Gaucher dont elle fut tout d'abord distinguée et surtout idiotie amaurotique de TAY-SACHS, la parenté entre ces deux maladies étant si grande que DRIESSEN a pu se demander si elles ne constituaient pas tout simplement deux localisations différentes d'une seule et même maladie.

Nous allons donc dans cette étude, à propos de trois cas personnels, envisager successivement :

— le faciès spécial de ces maladies que signalait déjà en 1956 M. JEUNE ;

— la présence d'éléments lymphomonocytaires particuliers aisément reconnaissables sur une lame sanguine ou un frottis médullaire ;

— les données du myélogramme.

Nous discuterons les problèmes diagnostiques que posent ces points particuliers et les intégrerons parmi les autres critères :

— cliniques,

— hématologiques et anatomo-pathologiques,

— biochimiques,

qui permettent de faire le diagnostic de la maladie de Niemann-Pick.

NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

V... Charles (1101 M. Service du D^r JEUNE).

Né le 27 mai 1954.

~ Antécédents héréditaires :

Les deux grands-pères étaient cousins germains. Par ailleurs R.A.S.

Père 37 ans en bonne santé.

Mère 28 ans en bonne santé.

~ Antécédents collatéraux :

1 - Fille prématurée morte à 7 mois.

2 - Garçon mort de toxicose à 9 mois 1/2, il avait de gros yeux et un gros foie.

3 - Fille née en 1951 ; bonne santé.

4 - Fille née en 1952 ; bonne santé.

5 - Charles.

6 - Fille née en 1957.

7 - Marie-Thérèse (Observ. n° 3).

~ Antécédents personnels :

Grossesse normale ; accouchement normal en sommet, cris immédiats. Poids de naissance : 3.040 grammes. Nourri au sein jusqu'à deux mois, au Pélargon jusqu'à 6 mois, puis lait de vache.

Ictère apparu au 3^e jour de la vie, ayant persisté pendant deux mois avec des phases de coloration et de décoloration, sans hémorragies.

Depuis l'âge de 4 ou 5 mois, rhinopharyngites fréquentes avec courbe de poids stationnaire.

~ A l'entrée, le 17 janvier 1955, enfant de 7 mois 1/2 qui tient sa tête mais ne se tient pas assis.

Poids : 6.820 g.

Taille : 66 cm (normale : 69).

P.C. : 43 cm.

Le faciès est relativement anormal avec de gros yeux globuleux et des paupières épaisses. L'enfant présente une dermite érythémateuse du siège. Le foie et la rate sont augmentés de volume. L'examen cardiaque et pulmonaire est normal. Pas de signes de rachitisme. Le niveau psychomoteur n'excède pas deux mois (D^r KOHLER).

Ionogramme :

H	32 %
Cl	3,92 0/00
RA	48,3 vol
Protéines	37 g 0/00
Urée	0,20 g 0/00
Glycémie	1,12 g 0/00
Osmolarité	317
pH	7,54

Tests hépatiques normaux.

Cholestérol : 1,50 g 0/00

H.V.D.B. direct 0

Total : 0,8

Examen ophtalmologique : F.O. normal.

Aucune anomalie congénitale.

Cristallins normaux.

A surveiller pour dépister un glaucome infantile possible.

Sérologie : négative.

Hémogramme :

GR	4.800.000	PN	42 %	} 58 %
GB	12.000	L	12	
Hb	61 %	MM	9	
VG	0,63	M	21	
		GL	16	

Le 26 janvier 1955, la température s'élève à 38-39° et, malgré le traitement antibiotique institué, reste oscillante, atteignant jusqu'à 41°2. La scopie pulmonaire est négative, de même que l'examen O.R.L.

Cinq jours plus tard, l'enfant est toujours inerte, somnolent et dyspnéique. L'abdomen est ballonné, le foie atteint la crête iliaque.

P.L. :	2 éléments :
Sucre	1,30
Alb.	0,20

Chromatographie des acides aminés urinaires normale.

Ionogramme (6-2-1955) :

H	25 %
RA	43 vol
Cl	3,77 g 0/00
Prot.	40 g 0/00
Urée	0,30 g 0/00
Glycémie	1,70 g 0/00
Osmolarité	291
K	5 mEq

Examen O.R.L. (13-2-1955) :

Otorrhée importante à G.

La paracentèse à D donne du pus.

Le 22 février, l'enfant sort peu à peu de son épisode aigu. Il a moins mauvais aspect. Le foie descend jusqu'à la F.I.D. et la rate aussi est augmentée de volume.

Hémogramme (24-2-1955) :

GR	2.700.000	PN	51	52 %
GB	6.400	E	1	
Hb	40 %	Métamyélocyte	1	
VG	0,67	Myélocyte	1	
		L	5	46 %
		MM	4	
		M	13	
		GL	4	

Examen ophtalmologique (D^r MAGNARD - 9 mars) :

Cornée à limites floues vers le haut qui prend de plus en plus l'aspect d'un glaucome infantile.

Ponction biopsie du foie (D^r MOURIQUAND - 14-3-1955) :

- Nette fibrose interstitielle.
- Pas de surcharge glycogénique importante.
- Surcharge graisseuse très marquée et diffuse.

Myélogramme (D^r GERMAIN - 2 mars) :

Moelle présentant une nette réaction érythroblastique par ailleurs normale.

Promyélocyte	1	43 %
Myélocytes neutrophiles	8	
Méta »	10	
Polynucléaires neutrophiles	24	
Myélocyte éosinophile	1	5 %
Méta »	1	
Polynucléaires éosinophiles	3	
Proérythroblastes	2	45 %
Erythroblastes basophiles	7	
» polychromatophiles ..	30	
» orthochromatiques ...	6	
Lymphocytes : 2		
Cellules réticulaires : 4		
Plasmocytes : 1		

Hémogramme (18-3-1955) :

GR	3.960.000	PN	44 %
GB	14.200	L	20
Hb	54 %	MM	23
VG	0,68	M	13

Chromatographie des acides aaminés urinaires (22 mars) normale.

Examen ophtalmologique (D^r ETIENNE - 2 avril 1955) :

Examen oculaire négatif, y compris à la lampe à fente. Pas de mégalo-cornée.

Ionogramme (6 mai 1955) :

H	40 %
RA	38,5
Cl	3,84 g 0/00
Prot.	75 g 0/00
Glyc.	1,25 g 0/00
Osmolarité	319
K	3,6 mEq

Décès le 10 mai 1955 à l'âge de 11 mois.

~ **Vérification** : Ventre ballonné. Pas de liquide.

Foie : 1.200 g (normalement 300 g) pâle avec aspect de « foie gras » à la coupe.

Rate : 150 g (normalement 30 g).

Rein : 45 g chacun.

Surrénales : 15 g les deux.

Poumons : 300 g les deux.

Cœur : 45 g.

Cerveau : Présence sur les deux hémisphères d'un épanchement sous-arachnoïdien discret, à liquide clair, avec aspect poli, gélatineux de l'arachnoïde.

~ **Compte rendu histologique** (D^r MOURIQUAND).

Foie : Le parenchyme hépatique est presque complètement, quoique modérément surchargé par une substance lipoïde donnant un aspect très clair, spumeux ou multi-vacuolé aux cellules. Un petit nombre d'entre elles paraissent normales, plus nombreuses sont celles présentant un début de surcharge. Il existe une petite réaction histiocytaire dans les espaces de Kiernan sans surcharge. Les cellules de Kupffer ne participent que très discrètement à la réaction de surcharge.

Ainsi dans le foie domine la surcharge parenchymateuse et non pas réticulo-endothéliale.

Rate : Pulpe blanche très remaniée, très diminuée d'importance. On reconnaît quelques vagues corpuscules de Malpighi dissociés autour d'artérioles à adventice un peu fibreux, la dissociation de la pulpe blanche à ce niveau est le fait de la présence en quantité très abondante de cellules réticulo-histiocytaires de surcharge caractéristiques de N.P., en dehors de la nette hypoplasie de la pulpe blanche et de l'envahissement de tout le parenchyme splénique par les cellules susdites, il existe une réaction réticulaire. Sinus collabés, absence d'hématies d'une manière générale. Tout l'organe semble avoir perdu sa fonction par cet envahissement.

Poumon : Au faible grossissement transformation complète du parenchyme par les cellules de surcharge. Sclérose périveineuse et péri-lymphatique. Les bronches sont encombrées de cellules susdites. Au fort grossissement les alvéoles sont bourrées de cellules type N.P. avec, à côté d'elles, de nombreuses cellules histiocytaires. Mobilisation intracellulaire considérable des cellules de la paroi alvéolaire donnant l'aspect d'une intense alvéolite catarrhale avec cette particularité que, ici, les cellules alvéolaires sont très surchargées de lipides et typiques de N.P.

Il est donc certainement morphologiquement ici difficile de dire si les 2 sortes d'éléments (histiocytes et cellules alvéolaires) participent à la surcharge ce qui est bien probable, ou si un seul de ces éléments est en cause. Si l'on adopte la position de Policard sur l'origine mésenchymateuse des cellules alvéolaires, le problème n'existe évidemment plus.

Quoi qu'il en soit la prolifération des cellules de la paroi alvéolaire est si dense et leur surcharge si grande que cette paroi est le plus souvent méconnaissable.

Rein : Discrètes zones de sclérose périvasculaire dans la corticale. Dans la médullaire, sclérose discrète et diffuse. Peu d'altérations des tubes contournés.

Au niveau des glomérules, hyperplasie proliférative du feuillet viscéral de la capsule de Bowmann. Certaines cellules de ce feuillet présentent des images de surcharge lipoidique débutante.

Myocarde normal.

Pancréas normal.

Surrénale complètement modifiée par la surcharge, à part une très petite glomérulée, tout le reste de la corticale voit ses cellules complètement surchargées de lipoides, ce sont surtout les cellules de la fasciculée et encore plus de la réticulée qui sont l'objet de cette surcharge. Par ailleurs, il existe une réaction histiocyttaire nette et l'endothélium capillaire paraît normal.

Cerveau (P^r P.-F. GIRARD).

Existence de cellules caractéristiques de lipidose qui confirment le diagnostic de N.P. Le seul argument histologique qui pourrait se discuter à la vue de ces coupes, serait celui d'idiotie amaurotique. Les cellules sont ubiquitaires, intéressent l'écorce centrale en entier. On trouve des lésions typiques au niveau du locus niger, du noyau rouge, dans les tubercules quadrijumeaux, dans l'écorce cérébelleuse (particulièrement au niveau des cellules de Purkinje), du bulbe (particulièrement au niveau des cellules de l'hypoglosse et des noyaux vestibulaires).

Les cellules ganglionnaires sont ballonnées avec des noyaux rejetés à la périphérie, un cytoplasme spongieux et parfois réduites à des formes utriculaires. Très nombreuses cellules macrophagiques dans le parenchyme et quelquefois dans l'adventice des vaisseaux, on retrouve une discrète inflammation dans la lepto-méninge avec quelques cellules macrophagiques typiques.

EXAMEN DU SANG DES PARENTS (13-12-1955) :

	Père	Mère
Cholestérol	1,5 g 0/00	2 g 0/00
Lipémie	5,20 g 0/00	5,50 g 0/00
Phosphorémie	55 mg	44 mg
Phosphatases acides ...	4,5 u Berger	0,8 u Berger

OBSERVATION N° 2.

C... Jean-Pierre (2514 M. Service du D^r JEUNE).

Né le 14 avril 1958.

~ **Antécédents héréditaires :**

Rien à signaler. Pas de consanguinité. Aucune origine israélite.

Père 38 ans en bonne santé.

Mère 31 ans en bonne santé.

~ **Antécédents collatéraux :**

1 - Fille née en 1950 ayant eu une méningite tuberculeuse.

2 - Fille née en 1956, décédée en juillet 1957 à l'hôpital d'Annecy d'encéphalopathie avec gros foie et grosse rate.

3 - Jean-Pierre.

En outre 4 fausses couches.

~ **Antécédents personnels :**

Accouchement normal en sommet. Poids de naissance : 3.400 grammes. Elevage facile, nourri au sein ; a eu des farines à 5 mois, des légumes à 5 mois 1/2 ; a souri à 2 mois. Il semble que jusqu'à 3 mois, le développement psychomoteur ait été normal. A 5 mois 1/2 épisode de bronchite ayant cédé à la pénicilline.

Le 27 octobre 1958, reprise de la toux, sans vomissements, sans température, avec accès de dyspnée et légère cyanose.

~ **A l'entrée, le 27 octobre 1958 :**

Enfant de 6 mois.

Taille		67 cm
Poids		7.800 gr
P.C.		45 cm
T°		37°5

~ **A l'examen :**

1° Le faciès est curieux avec hypertélorisme, nez écrasé, sans yeux mongoliens, les paupières sont bouffies donnant un aspect batracôide. Pas de dents. Pas de macroglossie. Le ventre est étalé, infiltré par un œdème dur.

La radio du crâne est normale, la taille et l'âge osseux normaux, le cholestérol à 1,50 éliminant le myxoœdème et la maladie de Hurler.

2° Hépatosplénomégalie de quatre travers de doigt, sans adénopathies, sans troubles de la pigmentation cutanée, sans purpura, sans anémie. Il ne s'agit donc pas d'une affection sanguine ou d'une réticulo-endothéliose aiguë.

3° Hypotonie musculaire, l'enfant qui a 6 mois tient mal sa tête et ne se tient pas assis. Cyphose dorsale importante. Pas de gros retard psychomoteur : ébauche de préhension, suit des yeux. Pas de troubles des réflexes. Pas de signes de rachitisme, toutefois phosphatases à 8 unités.

4° Il existe une affection bronchopulmonaire avec léger tirage, polypnée à 40-50/minute, râles dans les deux champs et pommelures diffuses, mais à prédominance droite dans les régions périhilaires, à la radioscopie.

Cuti négative.

Tests viraux négatifs.

Test à la sueur : volume 4 cc :

Cl		0,40 g/1
Na		32 mg/1
K		2,90 mEq/1

5° Enfin :

- ◆ Ostéoporose diffuse avec trabéculations très visibles et image kystique des os du carpe.
- ◆ Pas d'atteinte rénale à l'origine de l'œdème. Pas d'albuminurie, pas d'azotémie, pas d'hypoprotidémie.
- ◆ Pas d'atteinte cardiaque.
- ◆ Bilan phosphocalcique normal.

On évoque donc la maladie de N.P. avant l'hépatosplénomégalie associée à une bronchopneumonie chez un enfant au faciès batracôide.

Ionogramme :

H	36 %
RA	50 vol
Cl	3,92 g 0/00
Prot.	60 g 0/00
Urée	0,15
Osmolarité	315
K	5,6 mEq
Na	139 mEq
Glyc.	1,10 g 0/00

Calcémie : 92 mg

Phosphorémie : 64 mg

Phosphatases alcalines : 8,2 u B

Hémogramme :

GR	4.860.000	PN	65	}	66 %
GB	13.000	E	1		
Hb	76 %	L	18	}	34 %
		MM	8		
		M	8		

Examen ophtalmologique (D^r GAILLOT) :

F.O. normal. Cornées d'aspect dépoli. Il serait intéressant de les examiner à la L.A.F. à la recherche d'une dystrophie ou d'une maladie de surcharge.

Tests hépatiques :

Mac Lagan : 2,5 u

Hanger +

Prothrombine : 100 %

Electrophorèse :

Albumine	50 %
α 1	7 %
α 2	18 %
β	11 %
γ	14 %

Lipémie : 6 g/litre.

Radiographies osseuses du 3-11-1958 : Trame osseuse métaphysaire lâche avec petites lacunes arrondies en tête d'épingle surtout au niveau des métaphyses tibio-fémorales et des métacarpiens.

Examen à la L.A.F. (D^r GAILLOT) :

Pas de dépôt cornéen.

Myélogramme (D^r GERMAIN) :

Ponction de l'épiphyse supérieure du tibia droit.

Moelle riche, éosinophilie, au niveau des grains écrasés, réticulum abondant, séries érythroblastique et neutrophile normales. Sur un frottis de suc médullaire non écrasé, présence d'une cinquantaine de cellules de grande taille, spumeuses, à noyau petit et presque pycnotique. Le cytoplasme est entièrement rempli de vacuoles optiquement vides qui ne laissent persister que de minces cloisons. C'est l'aspect des cellules de N.P. On retrouve quelques-unes de ces cellules sur les étalements de grains écrasés mais la morphologie cellulaire est plus difficilement reconnaissable.

En conclusion : dyslipopidose de type Niemann-Pick.

7-11-1958 : Cholestérol total 1,30 g 0/00
» estérifié ... 1,10 g 0/00
E/T 0,8

Phosphatases acides : 1100 u Berger (normale : 250).

E E G (4-11-1958 - D^r LANTERNIER) :

Tracé encore peu organisé pour l'âge de l'enfant sans autres anomalies.

Tests d'hémolyse : examen négatif.

Transaminases sériques :

78 unités S.G.O.T.

62 » S.G.P.T.

(Normale : de 8 à 40 unités.)

Taux élevé au-dessus de 50.

Très élevé au-dessus de 2.000.

Protéinogramme (14-11-1958) :

Alb. 4,5 %
α 1 6 %
α 2 10 %
β 15 %
γ 24 %

Lipidogramme :

α 1 25 %
α 2 5 %
β 70 %

Aminoacidurie normale.

Examen de sang périphérique (D^r GERMAIN) :

La plupart des éléments mononucléés, lymphocytes et moyens monos présentent dans leur cytoplasme des vacuoles rondes, de taille variable, mais relativement grandes (1 à 2 μ) au nombre de 2 à 10 par cellules. Ces vacuoles sont optiquement vides et semblent le plus souvent disposées en couronne autour du noyau, quelques grands mononucléaires renferment également des vacuoles un peu différentes, très nombreuses et très petites. Les polynucléaires sont indemnes. Peut-être quelques rares d'entre eux renferment 1 ou 2 vacuoles mal individualisés.

Dans le courant du mois de décembre 1958, l'état de l'enfant semble un peu s'améliorer et les images pulmonaires régressent.

Tests hépatiques (24-1-1959) :

Gros 1,8
M.L. 5,2
H ++

Transaminases :

80 u S.G.O.T.

40 u S.G.P.T.

Cuprémie : 280 γ /l

Cuprurie : 132 γ /l

Fin janvier l'enfant fait des accès de cyanose et de dyspnée obligeant à le gaver et à lui donner presque en permanence de l'oxygène.

Décès le 7 février 1959 à l'âge de 10 mois.

~ **Vérification :**

Foie roux de 600 gr avec aspect très uniforme de tout le parenchyme.

Rate : 40 g.

Tube digestif R A S.

Poumons : aucun aspect congestif.

~ **Compte rendu histologique (D^r LARBRE).**

Rate : Normale quant à son architecture, mais il existe dans la pulpe rouge et surtout dans la pulpe blanche des corpuscules de Malpighi de magnifiques cellules spumeuses tantôt isolées, tantôt groupées par 3 ou 4, leur volume est beaucoup plus important que celui des cellules adjacentes et leur cytoplasme est bourré de microvacuoles optiquement vides aux limites nettement tracées, de plus, en de nombrux points, on constate que les cellules du réticulum ont un cytoplasme qui prend un aspect spongieux sans que l'ensemble de la cellule puisse être considéré comme caractéristique d'une véritable cellule de N.P.

Foie : Il est atteint d'une stéatose diffuse intense, mais, de plus, existent de magnifiques cellules de N.P. en pleines travées et qui, comme dans la rate, sont tantôt isolées, tantôt en amas.

Poumon : Lésions d'alvéolite catarrhale diffuse. Parmi les grandes cellules occupant les alvéoles, certaines ont un cytoplasme très spongieux et microvacuolaire du type des cellules de N.P.

EXAMEN DU SANG DES PARENTS :

	Mère	Père
Lipides	5 g 0/00	4,10 g 0/00
Cholestérol total	1,45	1,80
Cholestérol estérifié ..	1,10	1,40
Rapport E/T	0,7	0,8
Phosphatases acides ..	4 u Berger	110 u
	(normalement : 0)	(normalement : 150)

OBSERVATION N° 3.

V... Marie-Thérèse (2295 C. Service du D^r JEUNE).

Née le 4 -11-1958 - Sœur de Charles V... (Obs. n° 1).

~ **Antécédents personnels :**

Accouchement en siège ayant duré 2 heures, nourrie au sein, puis au Guigoz demi-écrémé. Sourit à 5 semaines. A cette époque aurait eu une coqueluchette.

Depuis 3 semaines état subfébrile à 37°5-38°5 aggravé depuis 5 jours.

~ **A l'entrée**, le 26 janvier 1959, enfant de 2 mois 1/2.

T° : 37°8

Taille : 51,5 cm

Poids : 3.760 g

P.C. : 37 cm

Le faciès est batracoïde avec yeux à fleur de peau. Elle présente une dermite de LEINER-MOUSSUS. Foie dépassant de trois travers de

doigt. Rate perceptible, un peu dure, examen cardiaque et pulmonaire normaux. Pas de troubles de la pigmentation. Pas d'hypo, ni d'hypertonie.

Hémogramme :

		PN	73 %	
GR	2.400.000	L	12	27 %
GB	13.200	MM ...	2	
Hb	70 %	M	13	

Myélogramme (D^r GERMAIN), ponction tibiale.

1) Série neutrophile abondante. Prédominance de formes jeunes, surtout myélocytes, granulations nombreuses, volumineuses et foncées rappelant celles de l'anomalie d'Adler.

Réseau de vacuoles, le plus souvent de petite taille. Ces vacuoles apparaissent nettement sur les cellules dont le cytoplasme s'est étalé. Il ne s'agit donc certainement pas d'artefacts.

2) Série éosinophile quantitativement normale. Prédominance des formes jeunes. Granulations normales. Présence dans 1 cellule sur 3 environ, de vacuoles géantes, multiples dont le diamètre atteint parfois 4 à 5 μ .

3) Série érythroblastique très réduite sans anomalies morphologiques.

4) Série lymphocytaire bien représentée, la plupart des lymphocytes ont une chromatine assez claire et un cytoplasme pratiquement invisible. Dans certains lymphocytes à cytoplasme plus large, présence de 2-3 vacuoles petites ou moyennes.

5) Contingent réticulo-monocytaire abondant et très anormal qu'on peut schématiser en 4 groupes :

- éléments normaux peu nombreux ;
- cellule renfermant dans leur cytoplasme de nombreuses vacuoles de petite taille, l'allure générale de la cellule étant conservée ;
- cellules bourrées de vacuoles, de taille variable, certaines très volumineuses, mais laissant entre elles des zones de cytoplasme basophile encore nettes ;
- petit nombre de cellules de Pick, de taille pas très grande, une tous les 25 champs environ.

On suit ainsi toutes les formes de passage entre la cellule réticulaire et la cellule de Pick.

	<i>Père</i>	<i>Mère</i>	<i>Marie-Thérèse</i>
P minéral	38 mg	38 mg	54 mg
Phosph. acides	125 u B.	125 u B.	230 u B.
Cholestérol total	1,50 g 0/00	1,55 g 0/00	1,50 g 0/00
» est.	1,05 g 0/00	1,20 g 0/00	1 g 0/00
E/T	0,7	0,75	0,65
Lipémie	6 g 0/00	6,25 g 0/00	8,50 g 0/00

Examen ophtalmologique :

Myopie forte bilatérale.

F.O. normal sans anomalie papillaire ou maculaire.

Trouble cornéen qui accompagne une cornée un peu large et bombée et un tonus un peu élevé.

Pas de maladie de T.S. mais suspicion de glaucome infantile.

Après ce bilan, l'enfant sort.

~ 2^e séjour, le 23-2-1959 (4 mois 1/2).

L'enfant revient pour une pneumopathie aiguë dyspnéisante avec polypnée et cyanose. A l'examen, souffles et râles fins. A la radiographie, condensation assez opaque à la partie moyenne du poumon droit.

Sang :

pH	7,39
R A	48 vol
pCO ₂	36
Ca	82 mg

Ionogramme (23-2-1959) :

H	32 %
R A	48 vol
Cl	3,90 g 0/00
Prot.	53 g 0/00
Urée	0,45 g 0/00
Osmolarité	300
K	4,4 mEq
Na	142 mEq

Hémogramme :

		PN	63	}	64 %
GR	3.600.000	E	1		
GB	27.400	L	26	}	36 %
Hb	73 %	MM	8		
		M	2		

L'enfant ne va pas bien et on doit la gaver. A la radio, aggravation des opacités du sommet droit. L'hémoculture met en évidence des staphylocoques non pathogènes. Le foie et la rate débordent de 6 cm.

4-3-1959 : Phosphore minéral : 43 mg.

Phosphatases acides : 324 u Berger.

Avec le traitement au cortancyl, légère amélioration, la rate diminue de volume, les troubles de la ventilation pulmonaire s'améliorent.

Lipémie (24-4-1959) 15,50 g 0/00

Cholestérol 2,25 g 0/00

Au mois de juin, l'état de l'enfant s'aggrave, on continue les gavages, le foie déborde de 11 cm et la rate de 7 cm (mesures prises sur la ligne mammelonnaire).

Hémogramme :

		PN	34	}	38 %
GR	4.500.000	E	4		
GB	15.400	L	55	}	62 %
Hb	10,6 g	M	7		

Exitus brutal le 23 septembre 1958 à l'âge de 10 mois 1/2. Pas de vérification.

DONNÉES CLINIQUES

Le caractère familial de la maladie de N.P. confère, pour le diagnostic clinique, une importance toute particulière aux :

Facteurs étiologiques.

1) *L'origine israélite* : L'origine israélite des malades est soulignée par tous les auteurs.

VIDEBAEK rapporte des chiffres significatifs, puisque, sur les 70 observations de la littérature, il rapporte en 1946 :

- 29 sujets d'origine juive (41 %) ;
- 24 non juifs ;
- 17 de race indéterminée.

En fait, la fréquence ne semble pas aussi grande : CROCKER et FARBER, sur leurs 18 cas, donnent 30 % d'antécédents juifs certains.

Nous avons repris de ce point de vue les observations de la littérature et sur 104 que nous avons étudiées, nous comptons :

- 33 malades d'origine juive (31,5 %) ;
- 48 » sans origine juive (46,2 %) ;
- 23 » de race indéterminée (22,1 %).

Il faut noter que, dans les trois observations que nous rapportons, il n'y a aucun antécédent israélite.

Il est remarquable enfin de signaler qu'aucune observation de la maladie de N.P. n'a jamais été faite dans la race noire.

2) *Consanguinité et hérédité* : L'occurrence familiale de la maladie est incontestable puisque sur 70 observations, VIDEBAEK trouve dans au moins 9 cas la maladie chez un frère ou une sœur. Nous-même, sur 3 observations, avons deux malades (obs. 1 et 3), vus à quatre ans d'intervalle qui étaient frère et sœur. En raison de la fréquence minime de la maladie, ce ne peut être un effet du hasard.

On note en outre dans des nombreuses fratries de jeunes frères ou sœurs décédés en bas âge avec une hépatosplénomégalie, parfois de gros yeux qui étaient probablement atteints de N.P.

Ce caractère familial permet déjà de rapprocher la maladie de N.P. et l'idiotie amaurotique juvénile de Tay-Sachs : ainsi VAN BOGAERT décrit un patient atteint de N.P. dont un frère,

une cousine et probablement deux autres membres de la famille sont atteints d'idiotie amaurotique de Tay-Sachs. Ceci est à rapprocher de l'observation de DRIESSEN où une fillette est décédée de Tay-Sachs à 5 mois et son frère, à 8 mois, de Niemann-Pick.

La multiplicité des cas dans une même fratrie nous permet de rappeler les discussions concernant le mode de transmission héréditaire de la maladie : récessive pour les uns, dominante pour les autres.

En effet PFANDLER, insistant sur les formes frustes de la maladie, distingue, à côté des malades manifestes, des porteurs sains de macrosymptômes (hépto et splénomégalie) et des porteurs sains de microsymptômes (hyperlipémie). Il admet, pour la maladie de N.P., une hérédité dominante irrégulière, l'expressivité, le degré de manifestation du processus morbide étant variable d'un sujet à l'autre.

En fait, cette conception ne semble peut-être pas tout à fait justifiée, puisque, nous le verrons, même dans les cas authentiques de maladie de N.P., les altérations humorales et en particulier l'hyperlipémie et l'augmentation du phosphore sanguin sont loin d'être constants, il semble peut-être un peu exagéré d'admettre sur ces seuls critères des formes frustes de la maladie. Ce problème sera à revoir à la lumière des données hématologiques, les stigmates sanguins pouvant parfois permettre de reconnaître chez un individu apparemment sain, la tare de la maladie de N.P.

D'autre part, la consanguinité, critère essentiel de l'hérédité récessive, est retrouvée dans une dizaine de cas, sur les 104 observations que nous avons reprises. On peut y ajouter le cas de la famille V... (obs. 1 et 3) où les deux grands-pères des enfants atteints étaient cousins germains. Une telle fréquence, nettement au-dessus de la moyenne habituelle dans une population normale, est bien en faveur d'un mode de transmission récessif de la maladie.

3) *Le sexe* : La répartition se faisant de façon à peu près égale entre les deux sexes, celui-ci ne saurait être un argument étiologique de valeur. Sur nos 104 observations, nous avons trouvé :

- 49 malades de sexe masculin (47 %) ;
- 52 » » » féminin (50 %) ;
- 3 » » » indéterminé (3 %).

Toutefois, pour les malades d'origine israélite, la proportion du sexe féminin semble être beaucoup plus forte, mais le nombre restreint d'observations limite la valeur statistique de cette constatation.

4) *Age de début* : Le début est habituellement précoce. La constatation des premiers symptômes n'est cependant pas néonatale, ceux-ci n'apparaissant souvent qu'à trois ou quatre mois.

Plus rarement le début se fait dans la seconde enfance. Ainsi CROCKER et FARBER, sur leurs dix-huit observations, ne retrouvent que deux cas où le début se fit entre 18 mois et deux ans et deux autres apparus après 6 ans.

C'est donc le plus souvent chez un jeune nourrisson qu'on sera amené à discuter le diagnostic de N.P.

Cependant PFANDLER a rapporté deux cas authentiques chez l'adulte :

— Nestor A..., âgé de 29 ans, chez qui on diagnostique la maladie lors d'une splénectomie pour rupture accidentelle de la rate.

— David A..., son frère, âgé de 33 ans, hospitalisé pour un épisode de bronchite suraiguë avec dyspnée et cyanose, chez qui on trouve une hépatosplénomégalie avec ascite et œdème des M.I. Décès par insuffisance cardiaque.

— Chez ces deux patients la maladie de N.P. était associée à une cirrhose hépatique d'origine éthylique.

5) *Circonstances obstétricales* : Dans toutes les observations où des circonstances obstétricales sont précisées, elles sont parfaitement eutociques.

Le poids des enfants varie de 1.700 g à 4.100 environ.

Enfin CROCKER et FARBER notent une prédominance de naissances au printemps, sur 18 cas :

7 en mars.

10 entre février et avril.

Arguments cliniques.

La latence clinique est le plus souvent complète, en dehors du retard staturo-pondéral qui est presque de règle. Les premiers signes de la maladie n'apparaissent souvent que vers 3 ou 4 mois.

On peut voir les malades, à l'occasion de signes banaux chez un nourrisson : scène de *diarrhée* avec *vomissements* parfois incoercibles. Ce tableau peut sembler primitif ou parfois accompagner une scène fonctionnelle *pulmonaire* de dyspnée avec cyanose avec une toux rauque persistante qu'ont remarquée la plupart des auteurs. Enfin, fréquence de la *constipation* (d'origine nerveuse probablement).

Une place spéciale doit être réservée à l'ictère. Celui-ci apparaît fréquemment au cours de l'évolution de la maladie. Mais, dans cinq cas de CROCKER et FARBER et dans une de nos observations (n° 1) les malades ont développé des ictères néonataux sévères, avec altérations humorales (hyperbilirubinémie, augmentation des phosphatases) et atteinte hépatique (hypoprothrombinémie, tests de floculation perturbés). Ces ictères ont été prolongés pendant trois ou quatre mois. Il ne semble d'ailleurs pas que la gravité de l'ictère ait retenti sur le pro-

nostic de la maladie de N.P. puisque les cinq malades de CROCKER et FARBER ayant fait un ictère ont vu l'évolution se prolonger respectivement jusqu'à 5 mois, 3, 5, 12 et 17 ans 1/2.

1) *Augmentation du volume de l'abdomen :*

Au premier rang des signes physiques, il faut placer l'hépatosplénomégalie avec augmentation du volume de l'abdomen.

a) En effet, celle-ci est le plus souvent très importante, d'autant plus apparente qu'il s'agit fréquemment de nourrissons hypotrophiques, le volume démesuré de l'abdomen contrastant avec la maigreur du thorax et des membres. On a pu noter un petit épanchement ascitique, mais qui semble très exceptionnel.

b) La splénomégalie est constante, observée la plupart du temps dès le premier examen, son importance est variable : elle peut ne dépasser que de quelques centimètres les fausses côtes gauches ou combler pratiquement toute la fosse iliaque. La rate est toujours de consistance ferme et son bord parfaitement perçu.

Il faut noter d'ailleurs que la splénomégalie est de plus en plus importante à mesure que se prolonge l'évolution de la maladie de N.P.

c) Le foie est toujours nettement palpable, facilement perçu dans l'hypocondre droit, son hypertrophie, mesurée sur la ligne mammelonnaire à partir des fausses côtes droites, peut être de 10 et 12 cm et même atteindre la crête iliaque. L'augmentation de volume du foie, toujours très marquée et relativement plus importante que celle de la rate chez le jeune enfant, est peut être due en partie à l'hépatomégalie physiologique à cet âge, mais aussi au fait que la splénomégalie soit toujours plus longue à se constituer.

2) *Le faciès :*

A côté de l'augmentation de volume de l'abdomen, le faciès spécial de ces petits malades attire souvent l'attention.

Déjà Niemann, en 1914, retenait chez sa malade un aspect mongoloïde.

De nombreux auteurs depuis ont remarqué le visage particulier de ces petits malades :

Sur les 104 observations que nous avons reprises, on trouve :

— 9 fois un faciès mongoloïde ;

— 1 fois un faciès rappelant le gargoylisme.

Enfin de nombreux auteurs parlent d'aspect bizarre, de visage de masque, d'yeux proéminents.

Dans notre première observation, le visage de l'enfant aux gros yeux saillants et globuleux, aux paupières épaissies avait frappé d'emblée par son aspect batracôïde (M. JEUNE). L'aspect de Jean-Pierre C... (obs. 2) rappelait indiscutablement le malade précédent et ceci nous mit sur la voie du diagnostic.

Enfin Marie-Thérèse V... (obs. 3) présentait avec son frère Charles une ressemblance frappante.

Les principales caractéristiques de ce faciès sont :

— des yeux légèrement écartés, mais surtout saillants et globuleux, avec à l'examen ophtalmologique une cornée large et bombée et une légère hypertonie du globe oculaire (ayant fait discuter même le diagnostic de glaucome infantile) ;

— les paupières sont épaisses, lourdes et tombantes, voilant le regard de ces enfants ;

— les lèvres aussi sont parfois épaisses et la langue un peu volumineuse, mais les modifications de la partie inférieure du visage nous semblent beaucoup moins caractéristiques.



Fig. 1. — Enfant C... Pierre (Obs. n° 2)

Cet aspect du visage qu'on peut qualifier de *batracôïde* doit se différencier des autres dysmorphies faciales du jeune enfant.

C'est avec le faciès de la maladie de Hurler qu'il présente le plus d'analogies. Dans cette affection en effet les globes oculaires sont parfois très saillants, mais si les lèvres sont épaisses, les paupières ne présentent que rarement cette modi-

fication. En outre la saillie médiane de l'os frontal fait une sorte de bosse au-dessus d'un nez ensellé à la base, épaté aux narines béantes. Enfin le peu de mouvement et l'attitude raide de l'enfant contrastent avec l'hypotonie habituellement observée dans la maladie de N.P.

On observe également une exophtalmie dans la maladie de Crouzon, mais s'accompagnant d'une sorte d'enfoncement du massif facial supérieur comme si on avait modelé le visage en enfongant les pouces de chaque côté du nez.

L'exophtalmie de l'oxycéphalie se trouve dans un visage long et étroit, au nez mince et ne peut guère se confondre avec le faciès de N.P.



Fig. 2. — Enfant V... Marie-Thérèse (Obs. N° 3)

De nombreux auteurs ont parlé de faciès mongoloïde chez des malades atteints de maladie de N.P., mais dans le mongolisme les yeux sont profondément différents, la fente palpébrale souvent mais pas toujours oblique en haut et en dehors, et surtout le repli cutané se perdant vers la racine du nez et bridant l'angle interne de l'œil entraînent plutôt une enophtalmie. Il semble que ce soit au faciès mongoloïde que ressemble

le plus l'aspect de masque dont parlent plusieurs fois CROCKER et FARBER. Nous avons trouvé une description de ce faciès (NISENSEN) spécial qu'entraîne une paralysie faciale bilatérale avec perte de l'abduction des yeux qui peut s'observer soit isolément, soit associé à des malformations congénitales des extrémités dans le syndrome de Mobius. Plus que la dysmorphie, c'est surtout l'inexpressivité de ces visages qui frappe. Il n'y a en tout cas jamais d'exophtalmie.

Enfin le faciès classique du prématuré comporte également des yeux relativement saillants, en outre les arcades sourcilières sont effacées, les traits vieillots, la tête volumineuse, la fontanelle largement ouverte et surtout on a aisément par l'interrogatoire des parents la notion de la prématurité.

Ainsi, sans vouloir prétendre que ce faciès batracoïde soit caractéristique de la maladie de N.P., sa constatation chez un nourrisson porteur d'une hépatosplénomégalie peut avoir une grosse valeur d'orientation en pratique (cf. obs. n° 2).

3) *Retard staturo-pondéral :*

Le retard staturo-pondéral et l'hypotrophie sont constants dans la maladie de N.P., le poids est toujours diminué parfois jusqu'à la moitié du chiffre normal pour l'âge.

Tous les malades sont anorectiques et présentent des difficultés pour l'alimentation dans les premiers mois, parfois bien avant que ne se manifestent les premiers signes de la maladie.

4) *Le retard psychomoteur :*

Il est de règle au cours de la maladie de N.P., mais comme les autres signes cliniques, son installation peut être retardée.

Parfois les enfants ont commencé à sourire et à tenir leur tête, mais le développement ne se poursuit pas et à 7 ou 8 mois ils ne se tiennent pas assis et on voit même dans ces cas leur psychisme régresser. Il en est de même lorsque la maladie s'installe à un âge plus tardif : le malade n° 13 de CROCKER et FARBER avait fréquenté normalement l'école quand la détérioration mentale s'est installée vers l'âge de 10 ans. Enfin, à l'opposé, ces auteurs signalent (obs. 17) le cas d'un malade où le diagnostic de N.P. fut fait à l'âge de deux ans sur le myélogramme qui montra des cellules de Pick (d'ailleurs à plusieurs reprises au cours de l'évolution). Ce malade vu pour la dernière fois à 5 ans 4 mois avait alors au moins trois ans d'évolution, 10 % environ de retard staturopondéral, de rares lymphocytes vacuolés dans le sang circulant, une hyperlipémie, de nombreuses cellules spumeuses au myélogramme et un intellect normal pour son âge.

Du point de vue neurologique chez le jeune nourrisson, on ne peut le plus souvent mettre en évidence qu'une hypotonie, mais quand les troubles apparaissent vers 7 ou 8 ans, il y a souvent des troubles de type spasmodique avec rigidité, trou-

bles de la démarche et paralysie progressive confinant les malades au lit en même temps que se détériore le psychisme, avec troubles du comportement, rire et pleurer spasmodiques ayant nécessité l'internement de certains malades.

Les troubles sont assez comparables à ceux observés au cours de la maladie de Tay-Sachs au tableau classique de laquelle manquent toutefois l'élargissement de la tête et l'hyperacousie.

5) *Les infections bronchopulmonaires.*

Sont très fréquentes au cours de la maladie de N.P. Souvent c'est un épisode de cet ordre qui a motivé l'hospitalisation des malades. Cliniquement, aucun caractère particulier n'est à souligner. A l'examen radiologique, les lésions sont de type miliaire installées parfois dès l'âge de 3 ou 4 mois, parfois elles sont plus volumineuses et l'on observe alors des images pommelées des régions périhilaires principalement.

Le fait remarquable est que ces lésions ne sont que très peu sensibles aux traitements antibiotiques. Si, avec le traitement, les signes cliniques, la dyspnée et la température peuvent régresser de façon appréciable, les images radiologiques une fois installées ne se modifient que de façon minime (sauf en cas de bronchopneumonie manifestement surajoutée). Peut-être ces images correspondent-elles à l'envahissement des alvéoles et des septa alvéolaires par des cellules spumeuses, comme cela a pu être vérifié à l'autopsie ?

6) *Les manifestations cutanées :*

Les signes cutanés sont classiques mais relativement peu fréquents au cours de la maladie de N.P.

La peau est épaissie, infiltrée principalement au niveau du visage mais aussi de l'abdomen, mais il ne s'agit pas d'un véritable œdème gardant le godet. Ces modifications, associées à une langue souvent épaisse également, ont pu faire passer, au premier abord, ces malades pour des myxœdémateux.

Une pigmentation gris jaunâtre ou d'un brun pâle peut se voir. Elle prédomine alors aux parties découvertes.

Les xanthomas semblent être les manifestations cutanées les plus fréquentes. Ils sont palpébraux le plus souvent formant de petites plaques jaune chamois, quelquefois xanthoma tubéreux sur les faces d'extension des articulations ; enfin il est exceptionnel de voir des xanthomas papuleux disséminés sur l'ensemble des téguments et des muqueuses.

Ces lésions montrent, à la coupe, de grandes cellules de Touton chargées d'esters du cholestérol et de phospho-lipides.

Ces signes cutanés, observés au cours de la maladie de N.P., n'ont rien de spécifique et se voient aussi bien dans d'autres affections.

6) *Les signes ophtalmologiques :*

L'exophtalmie est fréquente dans la maladie de N.P. Nous l'avons décrite en soulignant le faciès batracoïde de ces malades. Objectivement elle peut être appréciée par l'ophtalmomètre qui montre une élévation de tonus du globe oculaire. Nous avons trouvé dans notre observation n° 4 des modifications de la cornée qui étaient du type mégalocornée. Nous n'avons pas retrouvé ce signe dans les autres observations de la littérature.

Par contre tous les auteurs insistent sur les altérations du fond d'œil. VIDEBAEK les trouve chez 60 % des malades, CROCKER et FARBER ne les signalent que trois fois sur leurs 18 observations (soit 16 % environ), les signes de fond d'œil sont en tous points comparables à ceux observés au cours de la maladie de Tay-Sachs : la région maculaire a l'aspect d'un anneau blanchâtre avec une petite tache rouge cerise correspondant à la fovea centralis qui tranche vivement sur la rétine opacifiée par les dépôts lipidiques formant l'anneau gris. Cet aspect classique peut être remplacé par un aspect grumeleux, une papille jaunâtre ou totalement pâle avec des phénomènes de dégénérescence à son niveau.

7) *Les lésions osseuses :*

Elles sont beaucoup moins constantes au cours de la maladie de N.P. que dans la maladie de Gaucher. L'étude de l'âge osseux a montré qu'il correspondait toujours à l'âge chronologique.

Les radiographies montrent des lésions prédominant aux épiphyses des membres consistant surtout en une accentuation de la trame avec élargissement de la cavité médullaire (sans qu'on n'ait jamais observé l'aspect en flacon d'Erlenmeyer caractéristique de la maladie de Gaucher). Il existe toujours un certain degré de déminéralisation allant parfois jusqu'à l'ostéoporose.

Il n'a jamais été observé de fractures pathologiques ou de nécroses aseptiques.

Ainsi, de l'étude de ces données cliniques, nous retiendrons surtout, pour le diagnostic positif de la maladie de N.P. la valeur des facteurs étiologiques et, aucun d'eux n'ayant de valeur absolue, surtout de leur association. Le faciès du malade, s'il n'est pas pathognomonique de l'affection, a une grosse valeur d'orientation du diagnostic chez un enfant qui présente par ailleurs une hépatosplénomégalie et des signes pulmonaires.

DONNÉES HÉMATOLOGIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les données hématologiques et anatomo-pathologiques revêtent dans le diagnostic de la maladie de N.P. une importance capitale :

En effet si la constatation d'une cellule spumeuse de Pick dans un frottis d'organe conserve son entière valeur, il n'est pas inutile de décrire d'autres cellules anormales présentes dans le sang périphérique et qui ainsi peuvent être mises plus facilement en évidence, dans la mesure où sera admise leur valeur séméiologique.

A. — Signes sanguins.

1) *Globules rouges.* — Les globules rouges ne sont qu'assez peu modifiés dans la maladie de N.P., ce qui peut paraître surprenant dans une affection chronique avec une splénomégalie aussi importante.

Le taux des globules rouges varie en général de 4 à 4,5 millions avec parfois une légère hypochromie (dont l'interprétation doit tenir compte de chiffres habituellement rencontrés à cet âge).

Seul GIRAUD et ses coll., dans l'observation qu'ils ont rapportée en 1950, ont constaté une anémie importante à 1.200.000 qui a persisté, insensible aux thérapeutiques pendant la courte évolution de la maladie.

Nous-même n'avons noté qu'une fois sur nos trois observations, une anémie modérée à 2.400.000 (obs. n° 3).

2) *Altération des leucocytes.* — Les globules blancs sont quantitativement peu modifiés. Exceptionnellement ont été notées des leucopénies importantes à 3.500 et jusqu'à 2.100. A l'opposé une observation (DINA) rapporte une leucocytose à 37.000 sans qu'on puisse parler de réaction leucémoïde.

Les modifications qualitatives des globules blancs sont beaucoup plus intéressantes. On observe, en effet, dans un certain nombre de cas, des éléments lymphomonocytaires anormaux :

Après étalement simple et coloration par le May-Grumwal, Giemsa :

1) Certains lymphocytes renferment dans leur cytoplasme des vacuoles optiquement vides de taille variable, de l'ordre de 0,5 à 1 μ . Leur nombre varie beaucoup d'une cellule à l'autre, parfois minime, deux ou trois, il peut atteindre 15, 20 ou davantage (RAYNER). Elles sont alors disposées sur deux ou plusieurs rangs, occupant toute l'étendue du cytoplasme, repoussant le noyau et pouvant même faire saillie à la surface de la cellule.

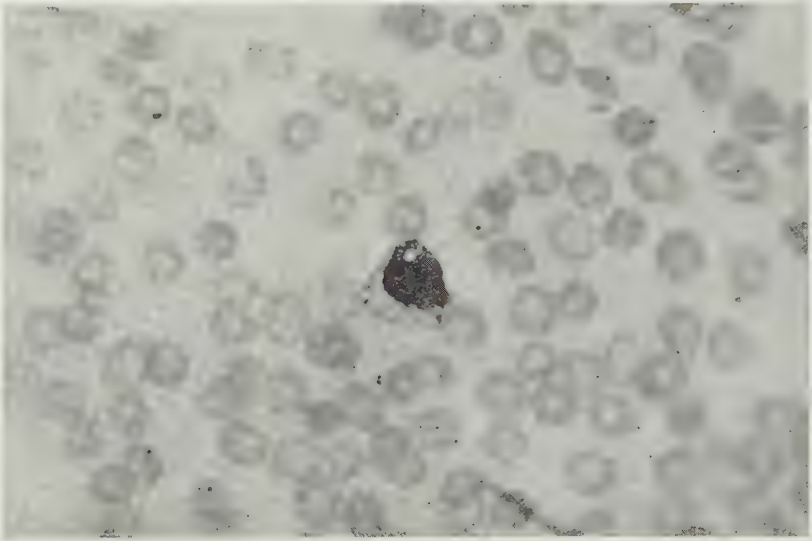


Fig. 3. — Lymphocyte vacuolé sur une lame de sang.

Le noyau garde par ailleurs les caractères chromatiniens propres à la série lymphocytaire et sa taille ne paraît pas particulièrement réduite.

2) Les monocytes renferment dans leur cytoplasme plus large des vacuoles du même type, présentant les mêmes caractères, leur taille étant alors beaucoup plus variable.

La nature de ces inclusions vacuolaires n'est pas encore élucidée :

On a pensé tout d'abord qu'il pouvait s'agir de corps spécifiques de la maladie de N.P. et tout au moins de phospholipides, si ce n'était la sphingomyéline elle-même. Mais ces vacuoles ne peuvent être colorées par des moyens histochimiques qui permettraient d'en déterminer l'origine : Smith-Dietrich, Soudan, fixateur de Baker pour les phospholipides (VON BAGH et HORTLING).

TEGLBJAERG et PLUM pensent que le contenu vacuolaire pourrait être de simples lipides, graisses neutres ou cholestérol, dont la composition relative serait d'ailleurs variable. Mais si de telles vacuoles peuvent être observées au cours des xantho-

matoses, dans la maladie de N.P., elles ne subissent aucune des variations des lipides sanguins spontanées ou secondaires aux thérapeutiques. Enfin, il faut rappeler que même au cours des hyperlipémies les plus sévères chez l'enfant, on n'observe aucune de ces anomalies.

Plus récemment, en 1958, KIVALO et STJERNVALL ont étudié au microscope électronique ces lymphocytes vacuolés : avec cette technique, le noyau apparaît presque complètement noir, le cytoplasme présentant une ombre plus claire (témoignant d'une plus grande pénétration du faisceau d'électrons) mais contrastant nettement avec les taches blanches correspondant aux vacuoles où on ne distingue pas d'infrastructure. Les vacuoles produisent une très légère extinction du faisceau d'électrons semblant indiquer :

— qu'elles s'étendent à travers une grande partie du cytoplasme ;

— qu'elles sont constituées d'un liquide très peu absorbant ou même d'un gaz.

Sans recourir à des procédés plus complexes (mesure de la densité sur les négatifs photographiques, prise de photos en variant le temps de pose) permettant d'évaluer, par microphotographie, la densité d'un objet, ces auteurs concluent que les vacuoles sont constituées de matière essentiellement différente du cytoplasme propre et comparable en taille à l'épaisseur de cytoplasme qui existe autour du noyau.

Mais pour donner à cet examen capital au point de vue diagnostic tout son intérêt, il faut s'interroger sur sa valeur sémiologique.

1) DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE N.P.

PICK déjà rapportait des anomalies lymphomonocytaires. Sur 103 observations que nous avons reprises de ce point de vue, des agranulocytes vacuolés ont été trouvés chez près de 31 % des malades, chiffre probablement inférieur à la réalité, car dans de nombreux cas, ces altérations sanguines n'ont pas été recherchées.

Lorsque des lymphomonocytes vacuolés sont observés, c'est à des taux souvent très significatifs puisqu'à plusieurs reprises on note « nombreux lymphocytes anormaux » et que leur numération a montré fréquemment des taux variant de 18 à 30 % des éléments normaux. CROCKER et FARBER signalent même un cas où $\frac{2}{3}$ des agranulocytes étaient envahis et comportaient alors, ce qui est rare, 15 à 20 vacuoles par élément.

Enfin il faut noter que lorsque les lymphocytes vacuolés sont absents, on ne peut conclure à un examen négatif qu'après avoir examiné au moins 800 lymphocytes normaux (HORTLING).

OBSERVATION N° 4.

B... Brigitte (Service D^r JEUNE. Mouisset).

Née le 17 février 1959.

~ **Accidents héréditaires :**

Rien à signaler.

Père 29 ans en bonne santé.

Mère 20 ans en bonne santé.

~ **Accidents personnels :**

Grossesse normale, accouchement normal quinze jours avant terme. Cris immédiats, pas d'ictère. Poids de naissance : 2.400 g.

Allaitement artificiel d'emblée avec Pélargon et Nido.

Depuis la naissance jusqu'à l'âge de quatre mois, l'enfant a présenté des vomissements répétés, immédiatement après les repas. Malgré cela, prise de poids faible mais régulière. Depuis l'âge de trois mois, épisodes diarrhéiques intermittents avec selles grumeleuses et verdâtres. Aucun épisode fébrile, aucun épisode infectieux pulmonaire.

L'enfant a souri à 3 mois, a tenu sa tête à cinq mois. Actuellement ne se tient pas assise et les parents s'inquiètent de la lenteur de son développement psychomoteur.

Le 30 septembre 1959, début de l'affection actuelle avec température à 40°, cris incessants et légère diarrhée. Le traitement antibiotique ramène la température à la normale et les troubles digestifs disparaissent.

~ **A l'entrée**, le 9 octobre 1959, enfant de 7 mois 1/2 frappant avant tout par ses malformations crâniennes et cutanées.

T° : 36°7

Taille : 61 cm

Poids : 5.080 g

P.C. : 42 cm

L'aspect du crâne attire d'emblée l'attention : brachycéphale avec bosses pariétales volumineuses. Fontanelle antérieure largement ouverte, léger hypertélorisme. Exophtalmie, les paupières ne sont pas épaissies. L'enfant n'a pas de dents. Le rebord gingival du maxillaire supérieur est hypertrophié, le palais également paraît anormal.

Les téguments sont épaissis et secs, pachydermiques. Pas de signe de la queue du sourcil, pas de hernie ombilicale. Pas d'hypotonie nette.

Le reste de l'examen montre que l'auscultation cardiaque est normale, de gros signes de bronchite diffuse à l'auscultation pulmonaire avec poumons grisâtres à la scopie. Le ventre est souple, le foie déborde de deux travers de doigt. La rate est perçue. L'examen neurologique est normal.

L'élargissement des côtes en palette et l'hyperossification du crâne pourraient faire penser à un gargoylisme. Mais l'aspect morphologique du visage n'est pas celui de la maladie de Hurler. Le faciès de l'enfant évoque plutôt la maladie de Niemann-Pick, mais si le foie et la rate sont perçus, ils ne sont pas très gros et par ailleurs l'aspect du crâne ne cadre pas avec ce diagnostic.

Numération :

GR	3.700.000	Formule : P N	58	}	60 %
		E	2		
GB	19.000	L	15	}	40 %
Hb	9,5 g	MM	24		
		M	1		

Ionogramme :

H	38 %
RA	48 vol
Cl	3,78 g 0/00
Prot.	52 g 0/00
Urée	0,10
Glycémie	0,91 g 0/00
K	4,2 mEq
Na	135 mEq
Osmolarité	308

Calcémie : 103 mg

Phosphorémie : 50 mg

Phosphatases : 4,1 u B.

L.C.R. : moins de 1 élément/mm³

quelques rares hématies

albumine 0,55

sucres 1,10

Myélogramme (D^r GERMAIN) : ponction à l'extrémité supérieure du tibia D.

La ponction retire du suc médullaire avec de nombreuses particules réfringentes graisseuses. L'étalement se révèle très pauvre en cellules :

- 1) La série érythroblastique est pratiquement absente.
- 2) Les éléments granulocytaires sont peu nombreux et surtout représentés par des formes évoluées.
- 3) Prédominance d'éléments lymphomonocytaires. Un nombre assez important de monocytes et de moyens monocytes ainsi que quelques lymphocytes présentent de nombreuses vacuoles dans leur cytoplasme (10, 20 ou davantage). Ces vacuoles sont de deux types :
 - les unes optiquement vides ;
 - les autres renfermant d'indiscutables inclusions de taille variable, très discrètement acidophiles.
- 4) Il n'y a pas de cellules de Pick, pas de cellules de Buhot typiques, pas d'anomalies d'Adler.

Dans le sang périphérique (D^r GERMAIN) : assez nombreux éléments lympho et monocytaires à cytoplasme également vacuolé. Ces vacuoles sont le plus souvent optiquement vides et on a vu des lymphocytes tout à fait analogues à ceux rencontrés chez Marie-Thérèse V... (obs. 3), mais d'autres vacuoles renferment des inclusions comme dans la moelle.

Ainsi l'hypothèse de N.P. qui paraissait confirmée par la découverte de ces lymphocytes vacuolés paraît discutable devant l'existence de vacuoles à inclusion analogues à celles décrites par ROYER dans certains monocytes du gargylisme.

Urines : alb. : 0,35

Présence de pus.

Calciurie : 64 mg % - 6,4 mg/24 h.

Phosphaturie : 1.600 mg % - 160 mg/24 h.

Prothrombine (17-10) : 66 %

Sérologie négative.

Transaminases : 42 u S.G.O.T. N 8 à 40 u.

élevé > 50 u.

17 u S.G.P.T.

Très élevé : 2.000 u.

Examen ophtalmologique (D^r ETIENNE - 23 octobre 1959) :

1) Mégalocornée certaine de 12 mm. de diamètre ce qui est excessif pour l'âge, plus accusée à D. qu'à G.

2) Il existe un trouble cornéen bilatéral certain, mais le microscope ne permet de le situer, ni dans l'épithélium, ni dans les membranes et il n'y a pas d'infiltration évidente du stroma. Ceci ne correspond à aucune kératopathie métabolique connue.

3) Hypoplasie marquée de l'uvée antérieure. Le stroma est peu développé laissant voir les vaisseaux.

4) Cristallins clairs.

5) FO : papilles pâles indiscutablement, sans capillaires, vaisseaux centraux en place normale, de calibre normal. Un certain degré d'atrophie optique existe sûrement, compte tenu de la pâleur relative de la papille du nourrisson.

6) Ophtalmotonométrie : la tension oculaire est à 20,5 mm de Hg OD et OG sans anesthésie.

En conclusion, le trouble cornéen paraît secondaire aux altérations congénitales de l'uvée et de l'angle endocornéen quoique la tension oculaire n'ait pas été notée à un niveau pathologique au moment de l'examen. La mégalocornée est aussi secondaire, on dirait « glaucome congénital incomplet ».

E.E.G. (R/2098) : D^r LANTERNIER :

Pas d'anomalies paroxystiques diffuses ou localisées, mais le rythme de veille est peu rapide pour l'âge de l'enfant.

— Phosphatases acides : 4,2 u. King-Armstrong.

— Recherche des mucopolysaccharides urinaires (26-10-1959) :

Test de Dorfman négatif.

Examen ophtalmologique (D^r ETIENNE - 29 octobre) :

Après traitement au diamox, le trouble cornéen ne s'est pas modifié, la tension oculaire est normale à 14 mm de Hg des deux côtés. On ne peut donc maintenir le diagnostic de glaucome congénital incomplet.

Les radiographies des maxillaires sont normales et l'hypertrophie des gencives est purement muqueuse.

Hémogramme (2-11-1959) :

GR	2.750.000	PN	44	} 52 %
GB	25.200	PE	8	
Hb	6,5 g	L	17	} 48 %
		MM	24	
		M	7	

Chromatographie des acides aminés urinaires :

Légère hyperaminoacidurie avec une tache importante d'acide glutamique.

Myélogramme (D^r GERMAIN - 4-11-1959) :

Prélèvement dans une apophyse épineuse vertébrale. On retrouve les mêmes éléments monocytaires et lymphocytaires polyvacuolés, mais aucune cellule spumeuse vraie.

Ponction Biopsie du foie (D^r GERMAIN - Frottis) :

Il n'a pas été vu de cellules de Pick. Hépatocytes d'allure sensiblement normale.

Ponction gingivale (D^r GERMAIN) :

Quelques éléments, probablement d'origine sanguine, certains vacuolés.

Depuis le début du mois de novembre, l'enfant présente une otite avec otorrhée persistante où l'on isole de l'entérocoque hémolytique, proteus hauseri, pseudomonas aeruginosa.

Myélogramme (6-11-1959) : Ponction de l'extrémité supérieure du tibia G.

On retire certainement de la moelle mais celle-ci est très grasseuse et pauvre en éléments hématopoïétiques. Présence de lymphocytes polyvacuolés et de monocytes également porteurs de vacuoles ayant toujours le même aspect, tantôt optiquement vides, tantôt occupées par une substance légèrement acidophile. Pas de cellules spumeuses de Pick.

En outre, assez nombreux ostéoblastes.

Ponction ganglionnaire : essai infructueux.

Ponction du foie (ex. histologique : D^r LARBRE) :

Le parenchyme hépatique est normal. Pas d'inflammation, pas de stéatose. Pas d'aspect de glycogénose.

En certains points, les cellules des travées hépatiques sont plus volumineuses, ont un cytoplasme plus clair et finement granuleux, mais elles n'ont pas les caractères de cellules dyslipoidiques.

Le 18-11-1959 : Depuis trois jours, réascension thermique qui a atteint 40° hier soir, l'otorrhée persiste de même que les signes pulmonaires, mais deux éléments nouveaux apparaissent :

— œdème du pied gardant le godet ; œdème de la région prérotulienne et des cuisses ;

— une fontanelle très bombée qui, malgré l'absence d'autres signes neurologiques, impose une P.L. liquide clair.

Urines (18-11-1959) :

albumine : 0,25

mucus

quelques leucocytes isolés un peu altérés.

L.C.R. (18-11-1959) :

clair

1 élément blanc/mm³

sucres : 0,82

albumine : 0,15

Ionogramme (18-11-1959) :

RA	42 vol
Cl	3,85 g 0/00
Protéines	51 g 0/00
Urée	0,40 g 0/00
Glycémie	1,35 g 0/00
K	4,6 mEq
Na	140 mEq
Osmolarité	310

Hémogramme (18-11-1959) :

		PN ..	78 %	(9 formes jeunes)
GR	1.980.000	L	11	} 22 %
GB	33.800	MM ..	3	
Hb	4,5	M	8	

Examen de sang des parents (D^r GERMAIN) :

Père : Sur deux lames examinées, il n'y a pas de lymphocytes vacuolés ; mais quelques microvacuoles dans un petit nombre de monocytes, qui n'auraient pas retenu l'attention si l'examen n'avait été orienté en ce sens.

Mère : Pas d'éléments mononucléés anormaux.

En somme, maladie métabolique très probable chez cette enfant qui a maintenant 9 mois, dont aucune des recherches entreprises jusqu'à maintenant n'a pu préciser l'origine. Le seul signe histologique certain étant la présence dans le sang et la moelle d'éléments lymphomonocytaires vacuolés.

2) EN DEHORS DE LA MALADIE DE N.P.

a) On peut observer cette anomalie des éléments blancs dans des affections qu'on ne saurait confondre avec la maladie de N.P. : dans des cellules immatures au cours des hémopathies malignes, dans des lymphomonocytes toxiques ou dégénérés, au cours de la mononucléose infectieuse (WINTROBE) ou des bactériémies chroniques (BLACKFAN).

b) Au cours des maladies comportant une surcharge ou un trouble du métabolisme lipidique :

— *Dans les xanthomatoses*, on observe des vacuoles dans les monocytes et les cellules réticulaires de la moelle et du sang, mais les lymphocytes ne renferment pas de vacuoles de ce type.

— *Dans d'autres dyslipidoses :*

VON BAGH et HORTLING les ont notées les premiers dans un cas d'idiotie amaurotique juvénile (maladie de SPIELMEYER-VOGT). Dans cette maladie, RAYNER affirme que c'est un signe presque constant, à des taux variant de 3 à 17 %.

SPIEGEL-ADOLF souligne qu'aucune recherche dans ce sens ne semble avoir été faite au cours de la maladie de TAY-SACHS et rapporte trois observations où il trouve de 5 à 13 % d'éléments anormaux.

Ainsi, la présence de lymphocytes vacuolés sans détermination de la nature des inclusions n'est-elle spécifique d'aucune lipidose.

3) DANS LES FAMILLES DES MALADES

Des études très complètes ont été faites par RAYNER et BOOK chez les membres apparemment sains des familles des malades atteints d'idiotie amaurotique. Dans un nombre de cas importants, on trouve un faible pourcentage de lymphocytes vacuolés :

29 malades sur 29 en avaient	17,7 %
31 parents de malades sur 43 en avaient	2,1 %
18 enfants normaux sur 46 » »	1,6 %
3 cousins (1) sur 4 » »	1,4 %
4 » (2) sur 12 » »	2,5 %
1 » (3) sur 10 » »	1,3 %

Pour ces auteurs, cette anomalie serait le témoin de l'existence de la tare récessive dans le génotype de ces sujets.

SPIEGEL-ADOLF a trouvé chez les parents de ses malades ces modifications à des taux beaucoup plus élevés encore : jusqu'à 50 % chez la mère d'un sujet atteint de Tay-Sachs, alors que le père n'en avait que 10 %. Cet auteur souligne que dans la maladie de SPIELMEYER-VOGT au contraire c'est chez le père des malades que l'anomalie est la plus frappante, ce qui conduirait peut-être à envisager, pour ces deux maladies héréditaires, une transmission liée au sexe.

Nous n'avons pas retrouvé d'études faites en ce sens dans les familles de malades atteints de N.P. Nos recherches chez les parents des enfants V... (Obs. 1 et 3), de Jean-Pierre C... (Obs. 2) et de l'enfant B... (Obs. 4) sont restées négatives.

La présence d'éléments agranuleux vacuolés dans le sang revêt ainsi une grande importance surtout si on considère les lymphocytes beaucoup plus que les monocytes, ces derniers étant plus volontiers atteints par un processus de surcharge et paraissant plus aptes à une macrophagie lipidique. Enfin, dans l'interprétation, il faut aussi tenir compte du pourcentage des lymphocytes atteints ainsi que du nombre et de l'importance des vacuoles dans chacun d'eux.

Cependant, le diagnostic précis de la maladie sera affirmé avec une plus grande certitude si on peut mettre en évidence dans le tissu hématopoïétique même la présence de cellules spumeuses de Pick.

(1) Dont les 2 parents présentaient l'anomalie.

(2) Dont 1 parent présentait l'anomalie.

(3) Dont aucun des parents ne présentait l'anomalie.

B. — La cellule de Pick.

1) DESCRIPTION :

C'est une cellule volumineuse de 20 à 80 μ , polyédrique, qu'on observe soit isolément, soit en petits amas de 8 à 10 dans les formes sévères.

Le noyau, habituellement unique, quelquefois double, peut être central ou refoulé à la périphérie quand augmente la surcharge. Il est toujours petit par rapport au cytoplasme hypertrophié, aussi le rapport nucléo-plasmatique est-il bas. Sa structure, au début semblable à celle des autres cellules réticulaires, s'altère peu à peu, il perd son nucléole, le réseau chromatinien devient de plus en plus dense. Il présente des mitoses n'aboutissant pas à la division cellulaire. Il finit par se pycnoser et peut même disparaître. On trouve alors, sur certains frottis, des amas lipidiques, sans noyau.

Le cytoplasme, sans coloration, apparaît comme volumineux, hypertrophié, bourré de petites sphères arrondies, très réfringentes, donnant à la cellule son aspect granuleux, muriforme, spumeux caractéristique. (Il est exceptionnel que plusieurs grosses vacuoles occupent la plus grande partie du cytoplasme.)

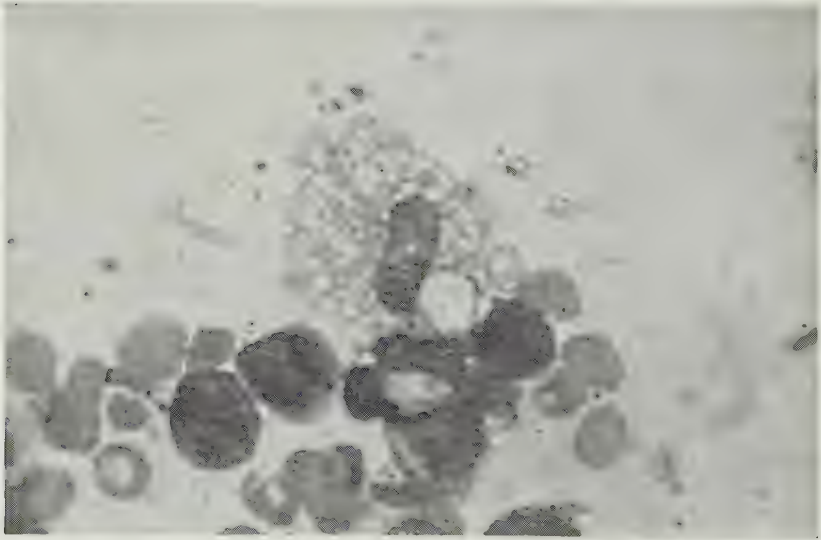


Fig. 4. — Cellule réticulaire vacuolée, élément précurseur de la cellule de Pick.

Avec des colorants spéciaux, le cytoplasme prend une couleur

- orange pâle avec le Soudan ;
- noire avec le Smith-Dietrich ;
- noire avec l'acide osmique ;

- noire ou grise avec le fixateur de Backer pour les phospholipides (CROCKER et FARBER) ;
- bleu foncé avec le réactif de Weigert ;
- bleu gris avec le Mallory ;
- bleu sombre avec l'acide phosphomolybdique confirmant la présence de cholestérol et de phospholipides à l'intérieur des vacuoles.

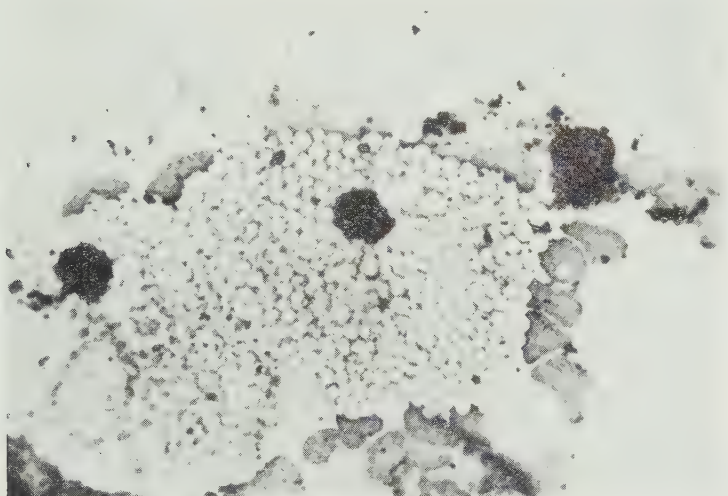


Fig. 5. — Cellule de Pick.

Après fixation à l'alcool et coloration au Giemsa, il ne subsiste que de très minces ponts cytoplasmiques limitant une infinité de vacuoles incolores.

2) RÉPARTITION DE LA CELLULE DE PICK :

Ainsi décrite histologiquement, la cellule de Pick peut être mise en évidence dans les tissus hématopoïétiques et la plupart des organes dans les formes sévères. Mais il est admis par tous les auteurs que cellule réticulaire dégénérée, la cellule de Pick reste dans le tissu réticulo-endothélial et ne passe jamais dans le sang circulant.

La ponction médullaire est donc une étape capitale dans le diagnostic de la maladie de N.P.

a) *Lieux de ponction* : Le prélèvement classique chez l'enfant dans l'apophyse épineuse d'une vertèbre lombaire permet bien souvent de trouver la cellule de Pick.

Chez les enfants plus grands, on peut pratiquer, également avec succès, la ponction sternale. Mais on a parfois intérêt à faire le prélèvement directement dans les zones où les atéra-

tions radiologiques sont les plus parlantes, aux membres notamment.

La ponction tibiale avait été faite une fois sur les 18 cas de CROCKER et FARBER. Dans une de nos observations, la ponction tibiale a bien mis en évidence les cellules pathologiques alors que le myélogramme spinal était négatif.

Il faut donc souligner l'intérêt qu'il y aurait à généraliser cette technique pour permettre plus aisément le diagnostic de la maladie.

b) *Nombre de cellules de Pick* : De nombreux auteurs indiquent seulement « la présence de cellules de Pick », ou bien : « nombreuses cellules spumeuses ».

Sur un grand nombre de leurs examens, les auteurs américains (CROCKER et FARBER) ont fait des numérations précises qui ont montré de 0,6 à 3 % de cellules de Niemann-Pick, chiffre variable suivant les malades et suivant l'évolution pour chaque malade, le pourcentage d'éléments pathologiques étant plus important quand l'évolution est plus ancienne.

Il est à noter que pour les deux auteurs brésiliens qui fournissent des chiffres précis, les pourcentages sont beaucoup plus élevés : 9 % (BOTTURA et BUSSI), 13 % (SBRACCIA et VARCASIA).

A la lumière des travaux les plus récents, il semble bien que le myélogramme permette presque toujours de faire le diagnostic de la maladie de N.P. Pratiqué 12 fois (sur les 18 malades de CROCKER et FARBER), il fut mis en défaut une seule fois.

3) ORIGINE HISTOLOGIQUE ET FORMES « PRÉCELLULES » DE PICK :

La cellule de Pick provient des cellules réticulaires. Dans certains cas, des myélogrammes répétés depuis la naissance ont permis de suivre les différents stades évolutifs, depuis la simple turgescence jusqu'à la lyse totale d'une cellule où ne persistent que les lipides (BESSIS).

Dans un premier stade, il y a un aspect granuleux de cytoplasme coexistant avec un noyau parfaitement sain. Puis le protoplasme devient plus sombre, commence à se vacuoler et le noyau à perdre sa structure chromatinienne fine. Enfin le cytoplasme surchargé de lipides rejette à la périphérie le noyau pycnotique.

Dans une de nos observations (n° 3) on retrouvait sur la même lame de myélogramme (D^r GERMAIN) toutes les formes de passage :

- éléments réticulo-monocytaires normaux peu nombreux ;
- cellules renfermant dans leur cytoplasme de nombreuses vacuoles, l'allure générale de la cellule étant conservée ;
- cellules bourrées de vacuoles, de taille variable, certaines très volumineuses, mais laissant entre elles des zones de cytoplasme basophile encore nettes ;

— un petit nombre de cellules de Pick, de taille pas très grande, une tous les 25 champs environ.

Certains auteurs pensent que la cellule de Pick a son origine dans les cellules endothéliales des organes hématopoïétiques, mais ceci n'est pas contradictoire car un grand nombre de ces cellules sont indifférenciées.

On pourrait faire la même remarque à propos de l'origine histiocytaire de la cellule de Pick, certains auteurs faisant d'ailleurs rentrer parmi les histiocytes, les cellules réticulaires (BESSIS).

Enfin dans les cas de surcharge sévère, où tout l'organisme est envahi, les cellules des parenchymes différenciés (et notamment la cellule hépatique) peuvent prendre l'aspect spumeux caractéristique (CROCKER).

4) LES ASPECTS CYTOLOGIQUES VOISINS :

a) La cellule de Pick est à différencier essentiellement de la cellule de Gaucher, surtout sur l'aspect cytoplasmique, car les anomalies nucléaires sont en tous points comparables.

Dans la maladie de Gaucher, le cytoplasme est distendu par des inclusions lipidiques dont la plus importante est la cérasine.

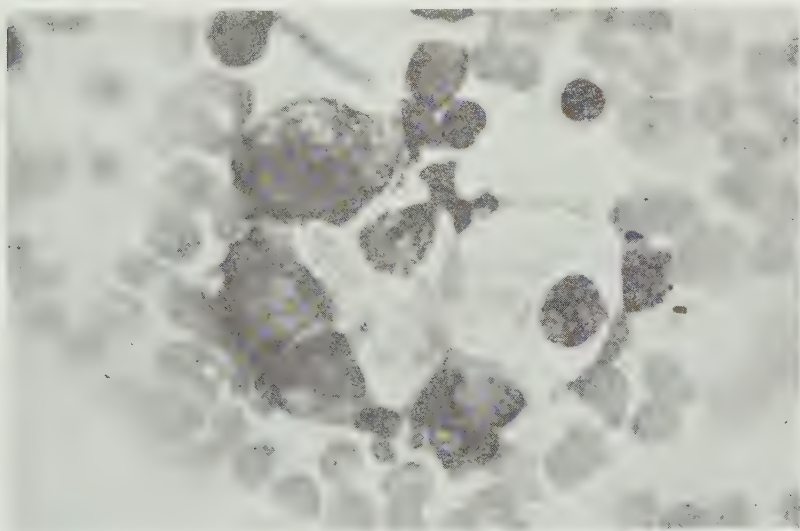


Fig. 6. — Cellule de Gaucher.

Après fixation à l'alcool et Giemsa, le cytoplasme prend un aspect variable, peut-être en liaison avec des états physico-chimiques différents de la substance lipidique, ou des stades d'évolution différents de celle-ci. L'aspect le plus caractéristique est lamellaire : de fines fibrilles allongées légèrement colorées en rose clair délimitent des espaces clairs (aspect en

bulbe d'oignon), on observe beaucoup moins fréquemment l'aspect spongieux de la cellule de Pick et c'est alors l'examen histochimique seulement qui peut faire la différence entre les deux types d'inclusions.

b) La cellule de Buhot observée au cours du gargoylisme est également une cellule polyvacuolée, mais il s'agit d'éléments plasmocytaires ou de monocytes dont les vacuoles sont à bords épais et présentent volontiers, en leur centre, une inclusion rouge vif ou violacée (ROYER). Il faut signaler à ce propos que nous avons observé dans la moelle de l'enfant B... (Obs. 4) des monocytes à vacuoles plus ou moins acidophiles parfois même présentant une inclusion en leur centre qui se distinguaient de la cellule de Buhot malgré ce point commun. (Rappelons que chez cet enfant on trouvait dans le sang périphérique des lymphocytes vacuolés comparables à ceux décrits dans la maladie de N.P.)

c) Un aspect spongieux pouvant donner le change avec une cellule de Pick peut être celui de cellules normales (lipophages ou lipocytes), de cellules réticulaires atteintes de dégénérescence toxique (mais alors, elles sont toujours isolées). On observe encore ce phénomène au cours des hyperlipémies sévères et prolongées, des grosses tumeurs hépatiques, de traitements à la cortisone : dans deux cas de purpura thrombopénique, traités longuement à la cortisone, l'examen histologique de la rate mettait en évidence des cellules lipophages qui, à la taille près, présentaient le même aspect que la cellule de Pick (M. BERNHEIM et coll.).

d) Enfin, dans une observation récente de P. MONNET et coll., il existait des cellules spumeuses infiltrant la moelle osseuse et différents viscères. Ces cellules se caractérisaient par un noyau de grande taille et possédant des caractères cytologiques de malignité. Les dosages cliniques qui ont pu être réalisés dans ce cas ont montré la présence d'une grande quantité de sphingomyéline dans le foie, la rate et le cerveau et les auteurs concluent à une réticulo-endothéliose aiguë maligne accompagnée d'une surcharge de type N.P.

RESUME DE L'OBSERVATION :

Henri D..., 10 ans (Observation 5533), sixième d'une famille de 7 enfants dont tous les membres sont en bonne santé, entre le 15-11-1957 pour une scène infectieuse et hémorragique aiguë avec hépatomégalie probable et splénomégalie impossible à rechercher une raison de la douleur gênant la palpation abdominale, sans manifestations infectieuses pulmonaires, avec anémie importante à 2 millions. Le diagnostic présumptif est celui de leucose aiguë.

Le myélogramme (D^r GERMAIN) montre des grains médullaires assez volumineux apparaissant composés d'innombrables cellules anormales disposées en vastes amas. Toutes ces cellules appartiennent à une même lignée dont les éléments précurseurs sont de taille moyenne, plasmocytiformes avec un noyau excentré, relativement volumineux et souvent nucléolé, le cytoplasme fortement basophile est le siège d'une surcharge

plus ou moins importante qui, par transition insensible, aboutit à des éléments de grande taille évoquant la cellule de Pick par l'aspect multivacuolaire du cytoplasme. Le noyau, cependant, est de taille plus grande restant parfois nucléolé. Dans d'autres éléments, le cytoplasme apparaît granité, sans prendre toutefois l'aspect fibrillaire de la cellule de Gaucher.

Le 22-11-1957, une hématomérose importante entraîne un état d'anémie aiguë, à partir de ce jour des héorragies profuses s'effectueront en permanence et entraîneront un état confusionnel persistant malgré l'établissement d'une perfusion de sang prolongée pendant 8 jours. Décès le 1^{er} décembre.

Vérification : 13 heures après le décès : larges ecchymoses aux lieux de ponction. Tous les organes sont pâles et couverts de pétéchies.

EXAMEN HISTOLOGIQUE (D^r MOURIQUAND et D^r GERMAIN) :

Foie : Très discrète fibrose des espaces portes, les cellules hépatiques sont soit normales, soit le siège d'une vacuolisation importante, sans signes de dégénérescence de la cellule, les capillaires radiés sont envahis de très larges cellules à noyaux arrondis, ovalaires ou téniformes. Le cytoplasme très large, finement granuleux éosinophile et légèrement safranophile, présente parfois quelques vacuoles.

Rate : Sa structure est très modifiée, et le parenchyme est occupé par de larges cellules identiques à celles du foie.

Os spongieux (fragment de côte) : Les travées osseuses ne sont pas modifiées, mais la moelle est entièrement remplacée par des nappes monotones de larges cellules de même type que celles observées dans le foie, l'aspect multivacuolaire étant cependant plus fréquent et rappelant de plus près la cellule de Pick.

Le périoste est fibreux, peu ostéogénique ; là où il le paraît, on observe un encombrement par les cellules pathologiques plaquées contre les vaisseaux qu'elles semblent accompagner et qu'elles pénètrent parfois. Cette intimité avec la vascularisation faisant se poser le problème de l'origine endothéliale ou plutôt périthéliale des éléments anormaux.

Encéphale (Prof. P. F. GIRARD - D^r TOMMASI) :

L'examen minutieux de nombreux fragments ne montre aucune modification particulière. Il n'y a aucune infiltration cellulaire, modification vasculaire, altération méningée ou lésion de dégénérescence ou de surcharge des cellules nerveuses.

Etude biochimique : Taux important de phospholipides et de sphingomyéline dans le foie, la rate et le cerveau.

CONCLUSION :

« Nous ne pensons pas cependant qu'il se soit agi d'une forme de N.P. à révélation tardive, mais plutôt d'une hémopathie maligne avec infiltration lipidique particulière. Les caractères du noyau des cellules de surcharge évoquaient d'ailleurs un processus malin par leur taille et la fréquence de leurs nucléoles. »

Ainsi la présence de cellules de Pick représente bien un signe de grande valeur pour le diagnostic de l'affection, mais encore faut-il en analyser soigneusement les caractères cytologiques pour ne retenir comme pathognomoniques que les éléments les plus typiques.

C. — Autres éléments anormaux.

Le myélogramme au cours de la maladie de N.P. peut mettre en évidence d'autres altérations.

1) De la série érythroblastique où on observe une quantité

relativement élevée d'éléments classiquement définis comme macro-histio-érythroblastiques (BOTTURA et BUSSI).

2) Des granuloblastes éosinophiles.

BOTTURA et BUSSI les premiers ont trouvé des granuloblastes éosinophiles contenant de grosses vacuoles en grappe dans la région juxta-nucléique. C'est dans les promyélocytes et myélocytes que ces aspects dégénératifs se rencontrent le plus fréquemment.

Nous-même avons retrouvé cet aspect mais qui ne semble nullement pathognomonique, car on observe fréquemment de telles vacuoles dans les éléments jeunes de la série éosinophile chez des malades ne présentant aucun point commun avec des dyslipoidoses.

3) Les mégacaryocytes et les plasmocytes ne semblent pas subir d'altérations morphologiques ou fonctionnelles.

D. — Données anatomo-pathologiques.

Certaines peuvent être recueillies du vivant du malade et être un appoint au diagnostic clinique :

— La ponction biopsie du foie, soit classique transcutanée, soit directe au cours d'une laparotomie exploratrice ou pour splénectomie.

— La ponction splénique a été faite beaucoup plus rarement, mais a toujours montré des anomalies typiques.

— La biopsie ganglionnaire a été enfin utilisée, bien que les ganglions périphériques soient moins facilement atteints que les ganglions hilaires ou mésentériques.

— Il faut noter enfin pour mémoire que du vivant des malades, on a trouvé des cellules de Pick une fois dans le liquide d'une discrète lame d'ascite (Ob. 16 de CROCKER et FARBER) et deux fois dans des pièces d'amygdalectomie (Obs. 16 et 17 de CROCKER et FARBER).

Toutes les autres données anatomo-pathologiques sont fournies par l'examen nécropsique.

1) LE FOIE :

Il est, surtout, chez le jeune enfant, proportionnellement plus gros que la rate, sa surface est jaunâtre, sa tranche de section ressemble au foie de l'intoxication phosphorée aiguë (GELIN).

Les modifications histologiques sont souvent parlantes, sauf au tout début.

— 2 biopsies à 3 mois (CROCKER et FARBER) n'ont pas montré de cellules de Pick ou celles-ci y étaient rares, malgré l'importance de l'hépatomégalie.

— Plus tard dans l'évolution (2 ou 3 ans) on en observe un nombre modéré, mais qui s'étendent déjà dans les sinusoides (plus rarement dans les espaces portes), le tissu hépatique restant d'apparence normale.

— A un stade encore plus évolué, on peut observer la vacuolisation de la cellule hépatique elle-même qui est souvent méconnaissable.

C'est à ce stade qu'à côté des manifestations spécifiques on peut observer des modifications du tissu conjonctif qui s'épaissit, la fibrose interstitielle qu'ont notée les auteurs étant toujours moins marquée qu'au cours de la maladie de Gaucher.

2) LA RATE :

Elle est toujours très grosse, jusqu'à 10 fois son volume normal pour l'âge du malade, de couleur saumon, sa tranche de section est jaunâtre.

L'histologie objective est la présence de cellules de Pick d'abord à l'intérieur des sinusoides, puis, quand l'envahissement est plus important, une partie de la pulpe rouge est remplacée par des cellules de Pick. DINA, dans une observation, constate un certain degré de fibro-adénie folliculaire avec de petites hémorragies, une hyperplasie des follicules lymphatiques et une dilatation des sinus donnant un aspect de splénomégalie fibro-congestive.

3) LES GANGLIONS :

A la coupe on trouve une diminution des éléments lymphoïdes, parfois presque absents avec, à travers le ganglion, un semis plus ou moins important de cellules de Pick.

4) LES POUMONS :

Sont souvent de type congestif, avec histologiquement de profondes lésions d'alvéolite. Les septa alvéolaires sont le plus souvent tapissés de cellules spumeuses « au point qu'on se demande, chez certains malades, comment les échanges gazeux étaient encore possibles » (CROCKER et FARBER). Les parois bronchiolaires et trachéales, la plèvre même peuvent être atteintes.

5) LES REINS :

Sont toujours de poids inférieur à la moyenne, montrant à la coupe des zones de sclérose périvasculaire dans la corticale. Un petit nombre de cellules de Pick peuvent se voir dans les glomérules ou le tissu interstitiel.

6) LES SURRÉNALES :

Sont aussi volontiers le siège de la surcharge lipidique, et si une petite zone de la glomérulée reste intacte, les cellules de la fasciculée et de la réticulée sont profondément modifiées. En outre, une réaction histiocytaire indiscutable a été observée dans notre cas n° 1 (D^r MOURIQUAND).

Enfin un cas de la maladie de N.P. a été décrit, avec classification des glandes surrénales (ALEXANDER).

7) LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :

Présente des anomalies constantes. Macroscopiquement la matière blanche semble être plus ferme que normalement, alors que la matière grise, au contraire, a une consistance plus molle. Les ventricules ne sont pas dilatés, le liquide céphalo-rachidien et les méninges sont normaux.

Dans une de nos observations (n° 1) toutefois nous avons noté à l'ouverture de la boîte crânienne, sur les deux hémisphères, la présence d'un épanchement sous-arachnoïdien discret à liquide clair avec un aspect poli, gélatineux, de l'arachnoïde.

Histologiquement, tous les auteurs sont frappés par la similitude des lésions avec celles de la maladie de Tay-Sachs : toutes les cellules sont gonflées, ballonnées avec d'importantes altérations des fibrilles. L'atteinte est très diffuse : locus niger, noyau rouge, tubercules quadrijumeaux, écorce cérébelleuse, noyaux bulbaires (Obs. n° 1) sont envahis, mais sur l'écorce cérébrale, les lésions sont nettement plus importantes au niveau du lobe occipital près de la scissure calcarine.

8) AUTRES ORGANES :

Les lésions que nous venons de décrire sont les localisations les plus évidentes de la maladie de N.P.

Mais dans les formes les plus sévères de la maladie, des cellules de Pick ont pu être mises en évidence dans presque tous les organes :

- tissu interstitiel du pancréas,
- testicule,
- vessie,
- mésentère,
- épicarde,
- glandes endocrines, etc...

Ainsi, l'hématologie apporte le plus souvent des arguments fondamentaux pour permettre le diagnostic de la maladie, argument d'orientation fourni par la présence, dans le sang, de lymphomonocytes vacuolés conduisant à la recherche dans la moelle de cellules spumeuses caractéristiques, leur présence permettant d'établir, avec une certitude presque absolue, le diagnostic de la maladie de N.P.

L'examen anatomo-pathologique enfin, dans les cas où les données précédentes ont fait défaut ou n'ont pas été recherchées, apporte la confirmation histologique de la maladie tout en montrant le degré d'extension de l'atteinte tissulaire.

DONNÉES BIOCHIMIQUES

En mettant en évidence la phosphatidose et l'accumulation de sphingomyéline, ce sont les examens biochimiques qui, en dernier lieu, permettront d'affirmer avec certitude la maladie de N.P.

1) Les examens chimiques du sérum.

De nombreux examens chimiques ont été pratiqués à plusieurs reprises chez des malades atteints de N.P. : le *ionogramme* n'a jamais montré d'anomalies significatives. Ses altérations ne sont que le reflet d'épisodes infectieux accompagnés de température et de troubles digestifs.

Le métabolisme *phosphocalcique* n'a jamais non plus été perturbé. On peut à ce propos se demander, puisque le phosphore minéral ne subit pas les contrecoups du trouble métabolique, dans quelles réserves l'organisme trouve le phosphore nécessaire à la synthèse accrue des phospholipides.

Le dosage des *protéines* n'a pas montré d'anomalies importantes même dans les stades terminaux de la maladie.

L'électrophorèse, plus particulièrement étudiée par PANSKY et LEE, montre une diminution du taux de l'albumine et des α globulines au profit des β et γ globulines, ce que confirme l'étude des lipoprotéines dont la portion α est toujours inférieure à 6 % (normalement 20 à 40 %) avec une augmentation du taux des β et γ lipoprotéines à plus de 90 % (normalement de 60 à 80 %).

Les *tests hépatiques* ont été faits à plusieurs reprises (28 fois chez 10 malades de CROCKER et FARBER). Nous-même les avons faits dans nos deux premières observations : ils sont souvent normaux. Deux fois, les auteurs américains les ont trouvés perturbés, de même que dans notre observation n° 2. Mais on ne sait alors quelle valeur leur accorder, peut-être, ne sont-ils que les témoins d'un certain degré de cirrhose qu'entraîne toujours l'évolution de la maladie de N.P.

Prothrombine : Les dosages de *prothrombine* ont parfois montré une diminution du temps de Quick qui ne s'est jamais accompagnée de manifestations hémorragiques (à l'inverse de ce qui est observé dans la maladie de Gaucher où la tendance hémorragique est de règle), mais la plupart des dosages étaient normaux.

Le dosage des *phosphatases acides* serait peut-être plus intéressant : CROCKER et FARBER l'ont pratiqué 11 fois chez 6 malades et l'ont toujours trouvé normal. HASTRUP et VIDEBAEK en dosant les phosphatases acides par la méthode de Gutmann et Gutmann trouvent, chez un garçon de trois ans, une augmentation significative de 20-25 unités (normalement < 2-3 u).

Ces auteurs font remarquer qu'un taux aussi élevé est observé exclusivement dans le cancer de la prostate avec métastases. Par la méthode de LUNDSTEEN et VERMEHEEN (tampon d'acide actyl-acétique contenant 1 % de glycérophosphate disodique) l'unité est représentée par le nombre de milligrammes de phosphore que peuvent déplacer du substratum 100 cc de sérum à 37° en 24 h. Dans ces conditions, seules les phosphatases acides des malades atteints de néoplasme prostatique sont capables de libérer le phosphore alors que le sérum des malades atteints de N.P. n'a qu'à un degré infime cette faculté.

Nous-même n'avons pas utilisé cette technique et dans une seule observation (n° 2) avons trouvé des phosphatases à 1100 (1) (taux normal : 250). Dans l'obs. n° 1, elles ne furent pas dosées et dans l'obs. n° 3, elles étaient normales au début, mais s'élevèrent à 324 unités à 5 mois 1/2, après 3 mois d'évolution.

Récemment certains auteurs américains (ARONSON Sm. et coll.) ont souligné l'intérêt d'autres dosages enzymatiques :

Les *transaminases* sériques sont augmentées dans la maladie de N.P. (de même que dans la maladie de Tay-Sachs). Cette augmentation, pour ces auteurs, serait de conséquence directe du processus de nécrose cérébrale. Dans les autres maladies du système nerveux chez l'enfant, le taux des transaminases est normal. Les lipidoses cérébrales de l'enfant sont les seules maladies cérébrales primitives accompagnées d'hypertransaminasémie prolongée.

Le taux d'*aldolase* qui est accru dans les myopathies primitives et les affections du neurone périphérique, comme l'amyotonie congénitale et l'arthrogrypose multiple, est augmenté également dans le Tay-Sachs et encore plus dans la maladie de N.P.

Enfin la *lactodéhydrogénase*, dont le taux est augmenté dans le sérum et le liquide céphalorachidien des malades atteints d'idiotie amaurotique juvénile de Spielmeyer-Vogt, n'est pas modifiée au cours de la maladie de N.P.

Si ces études enzymatiques se trouvent confirmées et précisées elles apporteront peut-être un appoint considérable au diagnostic des différents types de lipidoses.

2) Les autres examens biologiques

n'apportent rien de positif au diagnostic de la maladie de N.P. :

(1) Il s'agit d'unités King-Armstrong.

Les urines sont presque toujours normales mises à part des traces d'albumine notées de façon sporadique.

Le liquide céphalo-rachidien est normal tant du point de vue chimique que bactériologique.

Les tests d'hémolyse, les tests de coagulation sont normaux. Le test à l'adrénaline une fois a fait légèrement diminuer le volume de la rate (CROCKER et FARBER) et resta sans effet les autres fois.

3) Les lipides sériques.

Classiquement dans la maladie de N.P., on observe une augmentation des lipides sanguins.

La lipémie est fréquemment trouvée, par des auteurs différents, à des taux supérieurs à 1000 mg %.

Mais le travail de CROCKER et FARBER n'aboutit pas aux mêmes résultats. Ces auteurs ont dosé :

25 fois les lipides totaux chez 7 malades

42 fois le cholestérol » 13 »

Si l'hypercholestérolémie leur semble à peu près constante, deux malades seulement avaient des hyperlipémies importantes (non chiffrées), deux malades avaient des taux de lipides sanguins bas et les trois autres avaient des chiffres proches de la normale (500 à 600 mg %).

Chez notre malade n° 1, les lipides sériques n'avaient pas été dosés. Dans l'observation n° 2, ils étaient normaux. Dans la troisième, l'hyperlipémie modérée au début (850), s'est élevée à 1550 mg % à la fin de l'évolution.

Quant à la cholestérolémie, nous ne l'avons trouvée élevée (225 mg) qu'en fin d'évolution chez ce même malade n° 3.

En outre, les auteurs américains font remarquer que, lorsqu'il y a hyperlipémie, celle-ci est générale, englobant tous les types de lipides, à la différence des maladies hépatiques par obstruction chronique où seuls le cholestérol et les phospholipides sont augmentés). Enfin, dans la maladie de N.P., le taux de sphingomyélines circulantes reste dans sa proportion normale par rapport aux phospholipides totaux quel que soit le chiffre absolu de ceux-ci.

On ne peut donc tirer du dosage des lipides sanguins aucun argument de diagnostic positif dans la maladie de N.P.

4) Les lipides tissulaires.

Description : C'est sur eux principalement que porte le trouble métabolique. Cependant actuellement leur étude ne dépasse guère le stade descriptif car elle est difficile, le nombre des examens étant limité et les études de ce point de vue étant encore souvent incomplètes. Enfin l'ignorance où nous sommes

encore des mécanismes intimes du métabolisme des lipides ne permet, au sujet de la maladie de Niemann-Pick, que des hypothèses pathogéniques.

Nous ferons ici de larges emprunts à l'article très complet sur la question, qu'ont publié, en 1958, CROCKER et FARBER.

Dans l'ensemble des viscères, à l'exception du cerveau :

— les lipides totaux sont de quatre (4) à 8 fois supérieurs au taux normal ;

— les phospholipides représentent 70 % environ des lipides totaux ;

— la sphingomyéline est de 20 à 30 fois supérieure au taux normalement observé.

C'est dans la rate que ces anomalies sont le plus parlantes, dans les autres organes, elles sont à peu près proportionnelles au degré d'envahissement histologique.

Ces résultats étant obtenus en extrayant les lipides de l'organe tout entier il est difficile de préciser leur origine histologique.

Cependant, les données histochimiques avec les colorations par le Smith-Dietrich et le fixateur de Backer pour les phospholipides permettent de penser que les vacuoles de cellules spumeuses renferment la plus grande partie de ces lipides dont la concentration est en rapport direct avec le nombre de cellules de Pick observées.

En ce qui concerne le tissu cérébral, les résultats sont plus difficiles à interpréter, car les examens ont été faits à un âge où les dépôts lipidiques et la myélinisation, contemporains de la maturation cérébrale, se font physiologiquement.

CROCKER et FARBER notent que dans la substance blanche il y a une déficience importante en myéline avec diminution des phospholipides et du cholestérol. Ces auteurs pensent qu'il s'agit probablement d'un défaut de synthèse secondaire aux anomalies des corps cellulaires.

Pour la matière grise, les résultats des dosages sont tous élevés ou tout au moins à la limite supérieure de la normale.

Cette augmentation des lipides tissulaires est-elle primitive ou bien ne serait-elle pas plutôt secondaire, soit à l'augmentation de volume des organes, par dysfonctionnement cellulaire secondaire, soit à l'hyperlipémie observée dans certains cas ?

Dans ce cas, on devrait observer des dépôts lipidiques au cours des splénomégalias. Or ceci n'a jamais été observé au cours des splénomégalias les plus importantes, dans le purpura thrombocytopénique, l'ictère hémolytique congénital, les anémies méditerranéennes ou les fibroses de type Banti. De même au cours des atteintes hépatiques les plus sévères (ictère par rétention, cirrhose meta-ictérique) on observe seulement une augmentation du cholestérol.

Il faut toutefois signaler que les tumeurs hépatiques primitives peuvent entraîner une augmentation très importante du cholestérol tissulaire, la présence de cellules spumeuses et des anomalies des lipides en tous points superposables à celles observées dans la maladie de N.P., mais ces tumeurs hépatiques sont extrêmement rares.

Par ailleurs, si des hyperlipémies sévères et prolongées peuvent faire apparaître dans certains organes des cellules évoquant la cellule de Pick, en pédiatrie, les hyperlipémies les plus importantes (thésaurismose glycogénique) ne s'accompagnent que de dépôts lipidiques minimes dans la rate.

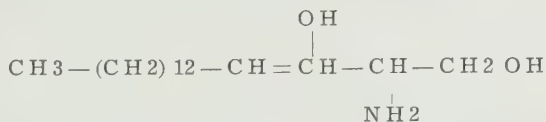
Il semble donc bien que le trouble du métabolisme lipidique tissulaire soit primitif.

Mais pour essayer de comprendre le dérèglement en cause il faut d'abord rappeler la structure et quelques propriétés de la *sphingomyéline*.

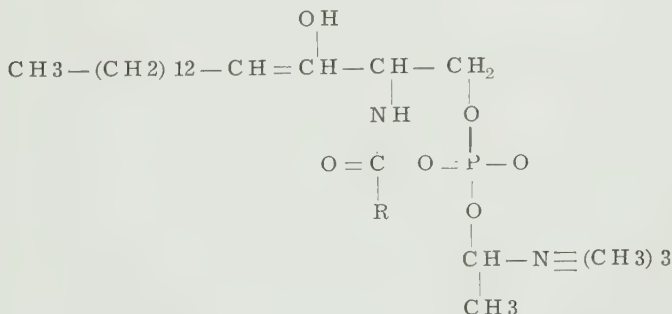
CONSTITUTION :

Les phosphatides sont des lipides complexes constitués par l'ester d'un acide gras et d'un alcool contenant une molécule d'acide phosphorique. On distingue les différentes classes de phosphatides en fonction du polyalcool présent dans la molécule (dans les lécithines, c'est le glycérol).

Dans les sphingomyélines, c'est la sphingosine, dialcool porteur en outre d'une fonction amine :



Une des fonctions alcool reste libre. La seconde se combine avec une molécule de phosphorylcholine, la fonction amine se combine à un acide gras pour donner :



L'acide gras est en général d'acide lignocérique en C 24, mais il existe des sphingomyélines formées avec de l'acide palmitique ou stéarique.

La sphingomyéline est soluble dans les solvants des graisses (méthanol, éthanol, chloroforme), insoluble dans l'éther, l'acétone à froid et dans l'eau.

Elle est contenue normalement dans la moelle épinière (1,4 %) et dans le cerveau (1 %) et en moins grandes quantités encore dans le foie, la rate et les reins.

Toutefois, il faut noter que la sphingomyéline accumulée lors de la maladie de N.P. présente quelques particularités, notamment, la sphingomyéline du cerveau est la seule à contenir exclusivement de l'acide stéarique. Ce phénomène peut peut-être amener à envisager un mécanisme pathogénique par déviation de métabolisme.

En effet on sait que l'injection de lipides ordinaires ne donne pas de lipidose. SJOVALL montre que l'administration de lécithines n'en donne pas non plus. FERRARO et JERVIS (en 1940) injectant de grosses doses de sphingomyéline à des lapins déclenchent une infiltration du système réticulo-endothélial, une hyperplasie médullaire et une splénomégalie. Enfin TOMPKINS par administration de lipides extraits du cerveau reproduit en partie la symptomatologie des lipidoses.

MÉTABOLISME DES PHOSPHOLIPIDES :

Des études à l'aide d'atomes marqués ont permis de démontrer que la synthèse des phospholipides peut se faire dans l'organisme et en particulier au niveau du foie.

Il existe des enzymes, les lécithinases A, B, C, D, capables de réaliser la biosynthèse et l'hydrolyse des lécithines. On sait peu de choses au sujet de l'action de ces enzymes sur les sphingomyélines.

Toutefois MAGISTRIS pense que le poison de guêpe est capable de scinder la sphingomyéline en :

- acide lignocérique,
- lysosphingosine.

D'autre part, les lécithinases C et D seraient capables de libérer la choline et l'acide phosphorique, et notamment la lécithinase D extraite de *Clostridium welchii* hydrolyse aisément les sphingomyélines moins rapidement toutefois que les lécithines, en sphingosine et ester choline phosphorique.

Sphingomyéline $\rightleftharpoons$ sphingosine + ester choline phosphorique.

Il est probable qu'au cours de la maladie de N.P. cette réaction perd sa réversibilité permettant ainsi l'accumulation de sphingomyéline.

Enfin c'est peut-être à ce stade de métabolisme qu'interviennent les phosphatases. Mais, de toute façon, leur augmentation signalée par HASTRUP et VIDEBAEK ne peut permettre de conclure car elles peuvent aussi bien servir à la synthèse qu'à l'hydrolyse des phospholipides, et il est aussi vraisemblable de penser que l'augmentation des phosphatases soit la cause de la

synthèse excessive des sphingolipides ou seulement la conséquence du trouble métabolique. Elle refléterait alors l'hyperactivité du mécanisme de défense de l'organisme pour se débarrasser de la sphingomyéline en excès.

HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES :

Ces considérations sur le métabolisme des phospholipides peuvent nous amener à envisager, avec CROCKER et FARBER, quelques hypothèses au sujet de la pathogénie de la maladie de N.P. :

1) *Troubles acquis du métabolisme :*

Tous les caractères de la maladie de N.P. sont contre cette hypothèse qui doit cependant rester ouverte. En effet la fréquence des ictères sévères, l'importance relative de l'hépatomégalie doivent faire discuter si oui ou non un processus de type hépatite a pu survenir chez ces malades.

Mais on sait que les modifications hépatiques doivent être extrêmement sévères pour entraîner un dysfonctionnement des lipides.

2) *Maladie héréditaire du métabolisme :*

C'est l'hypothèse la plus vraisemblable en faveur de laquelle on trouve le caractère familial, le début précoce, la difficulté à reproduire expérimentalement la maladie de N.P.

On peut alors envisager :

a) Soit une surproduction générale de lipides normaux, peut-être en réponse à un besoin physiologique anormalement grand, mais alors il serait facile de reproduire expérimentalement la maladie de N.P. et surtout celle-ci ne s'accompagne pas constamment d'une augmentation des lipides circulants.

b) TANHAUSER soulève l'hypothèse d'une hyperproduction anormale par les cellules du mésenchyme et surtout du SRE qui verraient s'accroître leur pouvoir latent de lipidogénèse.

c) Il faut enfin envisager la production d'une sphingomyéline légèrement anormale qui ne saurait être scindée par les enzymes normalement contenus dans l'organisme et qui s'accumulerait et entraverait progressivement le fonctionnement des organes et le développement du système nerveux central.

Mais dans l'ignorance où l'on est des mécanismes in vivo, les expériences faites in vitro ont montré que comme la sphingomyéline normale, la sphingomyéline du N.P. se laissait hydrolyser par les enzymes (lécithinases C et D).

d) Le trouble peut donc enfin être enzymatique et l'on sait que la diastase elle-même n'a pas besoin d'être absente, il suffit que manque un de ces co-facteurs pour que soit bloquée toute une chaîne de réactions.

Ainsi, aucune de ces hypothèses ne pouvant être actuellement vérifiée, on conçoit que poser le diagnostic de la maladie

de N.P. n'entraîne à l'heure actuelle aucune conséquence thérapeutique et si certains auteurs ont pu observer de longues survies, elles ne peuvent qu'être dues à un mode d'évolutivité particulier de la maladie.

5) La maladie de N.P. parmi les autres dyslipidoïdoses.

Jusqu'à ces temps derniers, on avait tendance à considérer parmi les troubles cellulaires congénitaux du métabolisme lipidique :

— la maladie de Gaucher, d'une part, dyslipidoïdose à cérébrosides ;

— les maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick, d'autre part, dyslipidoïdoses à phosphatides.

La similitude entre les deux affections avait déjà frappé PICK. Depuis, de nombreux auteurs avaient noté les signes ophtalmologiques communs aux deux maladies de même que l'identité des lésions histologiques du système nerveux central. La présence, dans les deux cas, de lymphomonocytes vacuolés tend encore à accentuer la similitude si bien que SCHAFFER, considérant qu'il s'agit dans les deux cas du même désordre métabolique, oppose l'atteinte primitive des éléments nerveux de l'ectoderme dans la maladie de Tay-Sachs à l'atteinte primitive du mésoderme dans la maladie de N.P., et VAN CREVELD conclut qu'il s'agit dans les deux cas du même trouble métabolique qui, dans des tissus différents, provoque des aspects cliniques différents.

Mais récemment (Symposium américain sur la maladie de Tay-Sachs) KLENK ayant effectué des recherches chimiques sur le tissu cérébral de malades atteints de Tay-Sachs apporte des résultats tout différents : la sphingomyéline y est presque complètement absente et le lipide qu'on trouve en plus grande quantité est une substance contenant un sucre, différente de tous les lipides cérébraux connus, que KLENK appelle ganglioside. Ce lipide est un des constituants normaux du cerveau, on le trouve surtout dans la matière grise contenant les cellules ganglionnaires, alors qu'on sait que les cérébrosides constituent essentiellement la gaine de myéline.

A la lumière de ces données nouvelles, il semble qu'on doive envisager les dyslipidoïdoses de la façon suivante : Dans tous les cas le trouble métabolique en cause porte sur des sphingolipides, c'est-à-dire des lipides complexes dont la molécule de base est la sphingosine dont nous avons déjà donné la formule. Les sphingolipides sont de trois sortes :

1) Les cérébrosides donnent par hydrolyse :

- | | | |
|---|----------|----------------|
| 1 | molécule | de sphingosine |
| 1 | » | d'acide gras |
| 1 | » | de sucre |

Dans les cérébrosides isolés du cerveau, on trouve exclusivement du galactose comme sucre. Suivant la nature de l'acide gras combiné à la sphingosine, on distingue dans les cérébrosides :

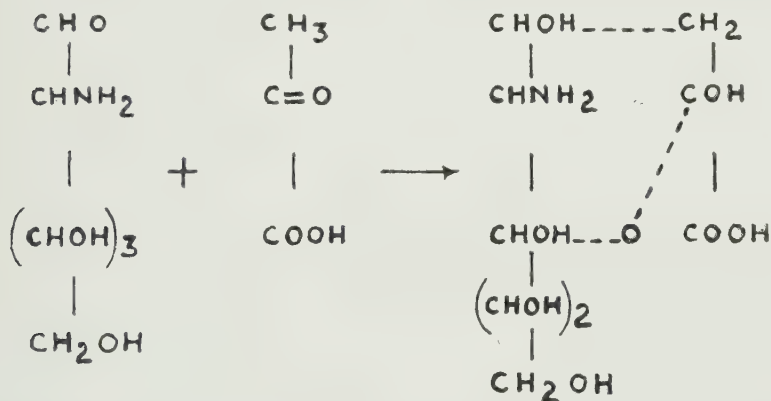
- la cérasine (acide lignocérique en C 14)
- la phrénosine (» cérébronique en C 24)
- l'hydroxynervone (» hydroxynervonique en C 24)

Dans la maladie de Gaucher, il y a accumulation de cérasine.

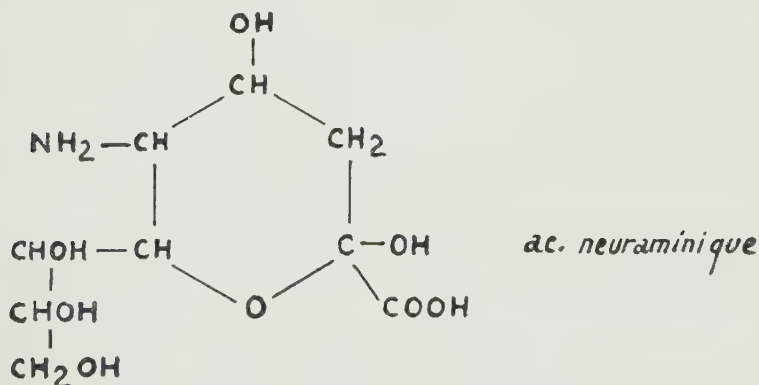
2) Les ganglisodes, isolés par KLENK, donnent par hydrolyse :

- 1 molécule de sphingosine
- 1 » d'acide gras
- 1 » de sucre
- 1 » d'acide neuraminique

L'acide neuraminique résulte de la condensation de type aldéhydique d'une molécule d'acide pyruvique et de glucosamine.



glucosamine + ac. pyruvique $\longrightarrow$ ac. neuraminique



L'accumulation de ganglisodes est responsable de la maladie de Tay-Sachs.

3) Les *phosphosphingosides* dont le type est la sphingomyéline dont nous avons déjà étudié la composition. Ce sont les seuls lipides de ce groupe qui soient phosphorés. Leur accumulation est responsable de la maladie de N.P. qui est donc la seule parmi ces trois dyslipoidoses à être en même temps une phosphatidose.

4) Enfin on pense que l'idiotie amaurotique juvénile ou maladie de Spielmeyer-Vogt est due à l'accumulation d'une substance dont les propriétés sont voisines de celles des cérébrosides et des gangliosides et qui serait probablement liée à une protéine.

Ainsi, par ces études biochimiques modernes, la classification des dyslipoidoses semble s'éclaircir actuellement, mais si l'on connaît bien la constitution de différents sphingolipides, on est encore très mal renseigné sur les étapes et les mécanismes de leur métabolisme et par là même sur la pathogénie de ces dyslipoidoses qui reste à l'heure actuelle hypothétique.

CONCLUSIONS

A propos de trois observations personnelles, nous reprenons l'étude des différents critères diagnostics de la maladie de Niemann-Pick.

1) Dans le tableau clinique, l'existence d'un faciès batracoïde particulier constitue un signe d'orientation de valeur. Nous avons été en effet frappé par la ressemblance de nos trois malades : exophtalmie toujours marquée, avec paupières épaisses et tombantes. Sans prétendre que ce faciès soit pathognomonique de la maladie de N.P., il est néanmoins différent des autres dysmorphies faciales habituellement rencontrées chez le nourrisson.

2) La présence dans le sang de monocytes et surtout de lymphocytes vacuolés, sur un frottis, sans préparation spéciale, est observée avec une fréquence suffisante (au moins 1/3 des malades présente cette altération) pour orienter dans le sens de la maladie de N.P. un diagnostic incertain. Ces modifications sanguines ne sont pas pathognomoniques. Elles se retrouvent dans d'autres affections nettement différentes ou au contraire apparentées à la maladie de N.P. (idiotie amaurotique) ainsi que chez certains membres sains de la famille des malades, porteurs hétérozygotes de la tare.

3) La recherche de la cellule de Pick reste le critère le plus certain du diagnostic. On peut la mettre en évidence par les ponctions d'organes (foie, rate, biopsie ganglionnaire), mais surtout par le myélogramme, le prélèvement dans une épiphyse tibiale étant souvent plus intéressant que la ponction de l'apophyse épineuse d'une vertèbre.

Vu, le Doyen :

H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :

PROFESSEUR BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 2 décembre 1959.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :

ANDRÉ ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDER (S.) : N.P. disease showing calcifications in the adrenal glands. *New Zealand M J*, 1946, 45, 43.
- ARMAND-DELILLE (P.), M^{lle} ABRICOSOFF, M^{me} JOUSSEMET-LE FÈVRE, PITTALUGA (M.) : Un cas de splénomégalie considérable du type N.P. chez un enfant de 18 mois. — *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôp. de Paris*, 1939, 27, 1354.
- AUVINET : La maladie de N.P. — *Thèse Paris*, 1940.
- BAGENSTOSS (A.H.), ROSENBERG (E.F.), OSTENBERG : Lipoid histiocytose. Report of results with post-mortem and chemical studies in the spleen. — *Arch. Path.*, 1940, 29, 420.
- BATY (J.M.) : Lipoid histiocytosis (N.P. disease). — *Am. J. Dis. child.*, 1930, 39, 573.
- BAUMANN (T.), KLENK (E.), SCHEIDEGGER (S.) : N.P. krankheit, eine klinische, chemische und histopathologische studie. — *Eigebu. D. allg. Path. u. path. Anat.*, 1936, 30, 183.
- BERMAN (S.L.) : A case of lipoid histiocytosis. — *Am. J. Dis. child*, 1928, 36, 102.
- BERNHEIM (M.), MOURIQUAND (C.), GERMAIN (D.), GILLY (R.), NICOLAS (A.) : Deux cas de purpura thrombopénique ayant succédé à une vaccination. — Société lyonnaise de pédiatrie du 22 novembre 1959. A paraître dans *Pédiatrie*.
- BESSIS (M.) : Traité de cytologie sanguine. — Masson, éd., Paris, 1956.
- BIELSCHOWSKY (M.) : Amaurotische idiotie und lipoid zellige splenohepatomegalie. — *J. f. psycholog., und neurol.*, 1928, 36, 103.
- BIRD (A.) : The lipidoses and the central nervous system. — *Brain*, 1948, 71, 434.
- BLOOM (W.) : Splenomegaly (type Gaucher) and lipoid histiocytosis (type N.P.). — *J. path.*, 1925, 1, 595.
- BLOOM (W.), KERN (R.) : Spleens from Gaucher's disease and lipoid histiocytosis, chemical analysis. — *Arch. int. méd.*, 1927, 39, 456.
- BLOOM (W.) : The histogenesis of essential lipoid histiocytosis (N.P. disease). — *Arch. Path.*, 1928, 6, 827.
- BOTTURA (C.) et BUSSI (L.) : Studio ematologico su di un caso di malattia di N.P. — *Hematologica Pavia*, 1958, 43, n° 2, pp. 73-78.
- BRANTE (G.) : Studies on lipids in the nervous system. — *Acta physiologica Scandinavia*, 1949, 18, supplément 63.
- BROWN (N.J.), CORNER (B.D.), DOGSON (M.Ch.) : A second case in the same family of congenital familial cerebral lipidosis resembling amaurotic family idiocy. — *Arch. Dis. Childhood*, 1954, 29, 48.
- CANMANN (M.F.) : N.P. disease. — *J. Pédiatrie*, 1944, 24, 335.
- CHARGAFF (E.) : Isolation of lipid inhibition of blood clotting from the spleen in a case of N.P. disease. — *J. Biol. Chem.*, 1938, 125, 677.
- CROCCO (G.) : Su di un caso di malattia di N.P. particolarita della citomorfologia medollare. — *La Pediatria*, 1951, 59, 710.
- CROCKER (A.C.) : Skin xanthomas in childhood. — *Pediatrics*, 1951, 8, 573.
- CROCKER (A.C.), FARBER (S.) : Niemann-Pick's disease. A review of eighteen patients. — *Medecine Baltimore*, 1958, 37, 1.

- CROSCA (A.), RECUPERO (C.), BALDINO (G.) : Il quadro emato-medollare radiologico et oculare nella lipodosis fosfatica di N.P. — *La Pediatrca*, 1956, 5, 797.
- DENYS (P.), TERRASSE (V.), MALBRAIN (M.), CORBEEL (L.) : Contribution à la lipodose du type N.P. — *Acta Ped. Belgica*, 1955, 9, 233-41.
- DIENST (G.) : Les splénomégalias à cellules lipidiques du nourrisson. — *Le Scalpel*, 1929, 82, 225.
- DIENST (G.) : Über einen fall non lipidzelligen splenohepatomegalie. — *Jahrb. J. Knid.*, 1929, 123, 181.
- DINA IM. A.) : La malattia di N.P. — *La clinica pediatrica*, 1950, 32, 329.
- DRIESSEN (O. A.) : De l'identité de la maladie de T.S. et de N.P. — *Acta Pediatrica*, 1953, 42, 447-452.
- EPSTEIN (E.) : Über den phosphatid und cerebrosidegehalt von milz und leber eines falles von morbus Gaucher in sanglingsalter (mit vergleichswerten von normal milz und milz bei Pick Neimannscher krankheit). Virchows. — *Arch. of path. Anat.*, 1929, 274, 294.
- FARBER (S.) : Nature of some diseases ascribed to disorders of lipid metabolism. — *Am. J. Dis. child.*, 1944, 68, 350.
- FARBER (S.) : N.P. disease. — *The child in health and disease*. Baltimore - William and Wilkins Cie, 1952, p. 601.
- FARBER (S.) : A lipid metabolic disorder : « disseminated lipogranulomatosis », a syndrome with similarity to, and important difference from N.P. and Hand Schuller christian diseases. — *Am. J. Dis. Child.*, 1952, 84, 499.
- FERRARO (A.), GERVIS (G. A.) : Studies in experitental lipidoses and phosphatidoses. — *Arch. path.*, 1940, 30, 731.
- FISHER (C. F.) : N.P. diseases with leukemoid blood reaction. — *Arch. Pediat.*, 1932, 49, 574.
- GELIN (G.) : La rate et ses maladies. — Masson, Paris, 1954.
- GIRAUD (P.), BERNARD (R.), PAYAN (H.), VINCENT (P.) : Maladie de N.P. avec hépatomégalie et anémie grave. — *Pédiatrie*, 1950, 5/8, 954.
- GLANZMANN : Maladie de N.P. — *Schweiz med.*, 1943, 73, 1414.
- GOLDSTEIN (I.), WEXLER (D.) : N.P. disease with cherry-red spots in macula. — *Arch. Opht.*, 1931, 5, 704.
- HASTRUP (B.), VIDEBAEK (A.) : Acid phosphatase in N.P.'s disease and therapeutic experiment with cortisone. — *Acta med. Scandinavia*, 1954, 149, 287.
- HAYAISHI : Phospholipases. Methods of enzymology, vol. 1, p. 660. — N.Y. Academic press, 1955.
- HÖENIG (V.) : Niemann-Pick's disease. — *Excerpta medica*, 1948, 11, p. 548.
- JEUNE (M.), MOURIGUAND (Cl.), GILLY (R.) : Un cas de maladie de N.P. — *Pédiatrie*, 1956, 11/4, 457.
- JEUNE (M.), GERMAIN (D.), M^{me} RIEDWEG, M^{me} SITNIKOW (M.) : Sur le diagnostic de la maladie de N.P. A propos de 2 nouvelles observations. — *Pédiatrie* à paraître, 1959, 8.
- KIVALO (A.), KIVALO (E.) : Juvenile amaurotic idiocy. Vacuolization of lymphocytes in the healthy members of families involved. — *Annales Paediatricae Fenniae*, 1958, 4/3, 191.
- KIVALO (E.), STJERNVALL (L.) : Vacuolized lymphocytes in juvenile amaurotic idiocy. An electron microscopical study. — *Annales Paediatricae Fenniae*, 1958, 4/1, 25.
- KLENK (E.) : Über die natur der phosphatide in der milz in N.P. scher krankheit. — *Ztschr. J. physiol. chem.*, 1934, 229, 151.
- KLENK : La chimie des soi-disant thésaurisomes phosphatidiques du tissu nerveux. — *Acta neurolog. Psych. Belgica*, 1954, 54, 586.
- KNOX (R. A.), RAMSEY (G. W.) : N.P. disease (essential lipid histiocytosis). — *Ann. Int. med.*, 1932, 6, 218.
- KNUTTI (R. E.) : N.P.'s disease and its relationships to the lipoidosis. — *California medicum*, 1950, 72, 60.

- LANDING (B.H.), FREIMAN (D.G.) : Histochemical studies on the cerebral lipidoses and other cellular metabolic disorders. — *Am. J. Path.*, 1957, 33, 1.
- LEAL (A.) : N.P. en un huevo de cinco meses aborto por desprendimiento placentario. — *Obstétrica y genico latino americana*, 1953, 11/7, 277.
- MAGISTRIS (H.) : Über die hamolytische wir kung einiger abbanprodukte der lecéthins, der lecithide und phosphatide. — *Biochem. Ztschr.*, 1929, 210, 85.
- MC ELROY (W.D.), GLASS (B.) : The role of the phosphorus in the metabolism of lipids. — *Phosphorus metabolism*. Vol. 2, p. 186, 1952, *Balt. Hopkins*.
- MARTIN (J.F.), DINA (M.A.), FEROLDI (J.) : La questione dei tumori a cellule granulose : studio istogenetico e sperimentale sui cosiddetti miomi mioblastici di Abricoseff. — *Arch. Ital. ana Path.*, 1951, 24, 205.
- MAURER (L.E.) : Four cases of N.P. disease. — *Rocky Mt. M.J.*, 1941, 38, 460.
- MONNET (P.), MOURIQUAND (Cl.), GERMAIN (D.), TIGAUD (J.), TISSOT (A.) : Réticulo-endothéliose aiguë maligne à surcharge lipidique généralisée type Niemann-Pick chez un enfant de 10 ans. — *Revue Lyonnaise de Médec.*, 1959, 8, n° 17, p. 1145.
- MURRAY (H.A.), BERNSTEIN (T.H.) : N.P. disease. Report of a case. — *Arch. Ped.*, 1946, 63, 497.
- NAJJAR (V.A.) : Fat metabolism. — *Balt. Hopkins Press*, 1954, chap. 9 et 10.
- NIEMANN (A.) : Ein unbekanntes krankheits bild. — *Jb. kniderherlk*, 1914, 79, 1.
- NISENSEN (A.), ISAACSON (A.), GRANT (S.) : Masklike facies with associated congenital anomalies (Möbius syndrom). — *Journal of Pediatrics*, 1955, 46, 255.
- PANSKY (B.), LEE (R.) : N.P. disease in a boy of 16 months. Electrophoretic study of blood serum proteins and lipoproteins following various types of therapy. — *J. Pediat.*, 1957, 51/3, 290-298.
- PFANDLER (U.) : La maladie de N.P. dans le cadre des lipoidoses. — *Schweiz. med. Wchnschr.*, 1946, 76, 1128.
- PFANDLER (U.) : Nouvelles conceptions sur l'hérédité et la pathogénie de la maladie de N.P. — *Helvet. Med. Acta*, 1953, 20, 216.
- PICK (L.) : Zit nach Baumann et Eiser, 1922. — *Erg. Med.*, 1923-29.
- PLUM (C.M.) : Lymphocyte degeneration in amaurotic idiocy. — *Danish medical bulletin*, 1953, 4/5, pp. 156-157.
- PLUM (C.M.) : Vacuolized lymphocytes in lipoidosis. — *Abstracts of scientific papers IVth intern. Cong. Soc. Hematol.*; Boston, 1956.
- POLACEK (E.) : Niemann-Pick's disease. — *Excerpta Medica*, 1948, 8, 388.
- POLONOVSKI (M.) : Exposés de Biochimie médicale. — Masson, Paris, 1951.
- POUNDERS (C.M.) : The lipid degenerative diseases. — *J. Pediat.*, 1933, 2, 216.
- RAYNER (S.) : Juvenile araumatic idiocy. — *Acta genetica et statist. med.*, 1952, 3, 1.
- RAYNER (S.), BOOK (J.A.) : Genetics and blood morphology in amaurotic idiocy. — *The Lancet London*, 1958, I, pp. 1077-1078.
- ROSSIER (A.), CALDERA (R.), SARRUT (S.) : Sur un cas de maladie de N.P. chez un nouveau-né. — *Presse médicale*, 1958, 66/24, 535-537.
- SACHS (B.) : Amaurotic family idiocy and general lipid degeneration. — *Arch. Neurol. and psych.*, 1929, 21, 247.
- SALOMONE (P.) : Li sindromi di N.P. et T.S. — *Minerva Pediatrica*, 1954, 6, 90.
- SBRACCIA (C.), VARCASIA (E.) : Malattia di Niemann-Pick. — *Minerva Pediatrica*, 1959, 11, 87-92.

- SCHAFERSTEIN (S.S.) : Die N.P.'sche krankheit. — *Acta Paed.*, 1931, 10, 523.
- SCHIFF (E.) : Im leben diagnostizierte lipoidzellige splenohepatomgalie (types N.P.). — *Jahrb. f. Kinderh.*, 1926, 112, 1.
- SJOVALL (A.) : Morphologische besbachtungen bei parenteralen lecithinzu führung bei kamischen mit besouderer Rucksicht auf das Zentralnerven system. — *Acta path. et microb. Scand.*, 1935, 12, 307.
- STUBBE TEGLEJAERG (H.P.), PLUM (C.M.) : Vacuolized lymphocytes in lipoidosis. — *Acta Psych. Neurol. Scand.*, 1955, 30, 327.
- TANHAUSER (S.J.), REICHEL (M.). — Studies on animal lipids. — *J. Biol. Chem.*, 1940, 135, 1.
- TANHAUSER (S.J.), SCHMIDT (G.) : Lipid and lipidoses. — *Physiol. rev.*, 1946, 26, 286.
- TANHAUSER (S.J.) : Lipidoses : diseases of cellular lipid metabolism. — *New York Oxford University Press*, 1950.
- TERRY (R.D.), SPERRY (W.M.), BRODOFF (B.) : Adult lipoidosis ressembling N.P. disease. — *Am. J. path.*, 1954, 30, 263.
- TOMPKINS (E.H.) : Effects of repeated intrevenous injections of lecithin in rabbits. — *Arch. Path.*, 1943, 35, 695.
- UZMANN (L.L.) : The lipoprotein of Gaucher's disease. — *Arch. Path.*, 1951, 51, 329.
- UZMANN (L.) : Chemical nature of the storage substance in gargoylism. — *Arch. Path.*, 1955, 60, 308.
- VAN BOGAERT (L.) : L'idiotie amaurotique et les maladies du métabolisme lipidien. — *Bull. Ac. Roy. de Méd. de Belgique*, 1934, 14, 323.
- VAN BOGAERT (L.), KLEIN (D.) : Observations sur l'hérédité des idioties amaurotiques et de la spléno-hépatomégalie lipidienne. — *Journal Génétique humaine*, 1955, 4, 23.
- VAN CREVELD (S.) : The lipoidoses. — *Advances in Padiatrics VI Year Book publishers Chicago*, 1953.
- VIDEBAEK (A.) : N.P. disease. Acute and chronic type ? — *Acta paed.*, 1949, 37, 95.
- VIDEBAEK (A.) : Another case of N.P. disease observed in Danemark. — *Acta Paediatrica*, 1952, 41, 355-359.
- VON BAGH (K.), HORTLING (H.) : Blood findings (vacuolized lymphocytes) in juvenile idiocy. — *Nord. Med.*, 1948, 38, 1072.
- WINTER (S.J.) : Lipoid histiocytosis (N.P. type). — *Am. J. Dis. Child.*, 1932, 43, 1150.
- WITCOFF (H.) : The phosphatides. — *American chemical society monograph.*, series n° 112, NY Reinhold Publishing, éd. 1951.
- WOOD (H.) : Generalized essential xanthomatosis (type N.P.) associated with primary carcinoma of the liver in an infant. — *Arch. Path.*, 1938, 26, 873.
- ZORIN (V.), MITERA (M.) : A detailed study of N.P. disease in a 14 months old child with discussion on differential Dg. — *Pediatricke Listy*, 1950, 3, p. 172.
- Am. Journal of Diseases of Children*, 1959, 97/5 : Symposium on amaurotic family idiocy.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Introduction	17
CHAPITRE II. — Observations	19
CHAPITRE III. — Données cliniques	30
Facteurs étiologiques	30
Race	30
Consanguinité	30
Sexe	31
Age de début	31
Circonstances obstétricales	32
Arguments cliniques	32
Augmentation de volume de l'abdomen	33
Faciès	33
Retard staturo-pondéral	36
Retard psycho-moteur	36
Signes broncho-pulmonaires	37
Manifestations cutanées	37
Signes ophtalmologiques	38
Lésions osseuses	38
CHAPITRE IV. — Données hématologiques et anatomo-pathologiques.	39
Signes sanguins :	
Globules rouges	39
Altérations des leucocytes	39
La cellule de Pick :	
Description	43
Répartition	49
Origine histologique	50
Aspects cytologiques voisins	51
Autres éléments anormaux	53
Données anatomo-pathologiques	54
CHAPITRE V. — Données biochimiques	57
Examens biochimiques du sérum	57
Les autres examens biologiques	58
Les lipides sériques	59
Les lipides tissulaires (structure de la sphyngo- myéline)	59
Place de la maladie de Niemann-Pick parmi les autres lipidoses	64
CHAPITRE VI. — Conclusions	67
Bibliographie	69

